

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

194

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques, Yves MARTIN

Né le 28 Mars 1917, à Saint-Maixent (Deux-Sèvres).

Présentée et soutenue publiquement le 24 JUIN 1943. 19

LES
HYPOGLYCEMIES SPONTANÉES
D'ORIGINE HYPOPHYSAIRE

Président : M. GUILLAIN, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques, Yves MARTIN

Né le 28 Mars 1917, à Saint-Maixent (Deux-Sèvres).

Présentée et soutenue publiquement le 19

LES
HYPOGLYCEMIES SPONTANÉES
D'ORIGINE HYPOPHYSAIRE

Président : M. GUILLAIN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943



I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	DUVOIR
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
	CATHALA.
	Robert DEBRE.
Hygiène et clinique de la première enfance....	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies des enfants.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux....	CADENAT.
Clinique des maladies infectieuses	MONDOR.
Clinique chirurgicale	QUENU.
	BROCQ.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ...	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BARIETY	Pathologie médicale.	LACOMME	Obstétrique.
BERNARD (Etien.)	Pathologie médicale.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BESANÇON Justin.	Hydrologie.	LAVIER	Parasitologie.
BONNET	Bactériologie.	LELONG	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BROUET	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
CACHERA	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DELAY	Pathologie médicale.	N... ..	Pathologie chirurgicale.
DEGREZ (H.).	Physique.	RENARD	Ophtalmologie.
DESOILLE	Médecine légale.	RICHET	Physiologie.
DIGONNET	Obstétrique.	N... ..	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SOULIE	Pathologie médicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.
GALLIARD	Parasitologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.		
DE GENNES	Pathologie médicale.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	LE LORIER	Obstétrique.
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.
BRULE	
CHEVALLIER ..	
LAROCHE Guy ..	
MOREAU	
SEZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale.
GATELLIER	
DE GAUDART ..	
D'ALLAINES ..	
MOULONGUET ..	
MOURE	

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES PARENTS

*Faible témoignage d'affection et
de reconnaissance pour les lourds
sacrifices qu'ils se sont imposés.*

A MES SŒURS

A MA GRAND' MERE

(in memoriam)

A MES BEAUX-PARENTS

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

Professeur de Clinique Neurologique

à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN LHERMITTE

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin Chef de l'Hospice Paul-Brousse
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et guidé au cours de son
élaboration.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expres-
sion de toute notre respectueuse
reconnaissance.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR SIGWALD

Médecin de l'Hospice Paul-Brousse
Ancien Chef de Clinique à la Faculté

*Qui, durant nos trois années d'in-
ternat, n'a cessé de nous prodiguer
dans tous les domaines une aide ef-
ficace et bienveillante.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expres-
sion de notre affectueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR VERMES

Chef du Laboratoire d'Anatomie Pathologique
à l'Institut du Cancer

*Dont nous avons mis à contribu-
tion la haute compétence et l'ex-
trême obligeance.*

Notre souvenir reconnaissant.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO
MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVY-VALENSI
MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE
MONSIEUR LE DOCTEUR RAMOND
MONSIEUR LE PROFESSEUR CATHALA

A MES MAITRES DE L'HOSPICE PAUL-BROUSSE

MONSIEUR LE DOCTEUR BARBIER

Chirurgien de l'Hospice Paul-Brousse
et de l'Institut du Cancer
Membre de l'Académie de Chirurgie
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui fut pour nous le meilleur des
maîtres pendant notre bref séjour
dans son service.*

MONSIEUR LE DOCTEUR MOUZON

Médecin de l'Hospice Paul-Brousse
Ancien Chef de Clinique à la Faculté

2

MONSIEUR LE DOCTEUR METENIER

Médecin de l'Hospice Paul-Brousse

*Qui nous accueillirent dans leur
service avec une constante bienveil-
lance.*

*En témoignage de notre recon-
naissance.*

A MES CONFERENCIERS :

MONSIEUR LE DOCTEUR PHILIPPE BAUMGARTNER

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE GUENIN

Anciens Chefs de Clinique à la Faculté

A MON VIEIL AMI ROGER SEILLON

Interne de l'Institut du Cancer

*Qui fut notre fidèle condisciple
au cours de bientôt dix ans de tra-
vail.*

*En souvenir des joies et des sou-
cis communs.*

A MES COLLEGUES ET AMIS
DES SALLES DE GARDE DU GROUPE
HOSPITALIER PAUL-BROUSSE

INTRODUCTION

Au cours de la période sévère que nous traversons, l'attention a déjà été souvent attirée sur un certain nombre de syndromes assez particuliers pour avoir fait l'objet de remarques et de discussions. Parmi ces multiples manifestations carentielles, certaines se caractérisent par un état glycopénique assez important, bien que ne donnant pas toujours des signes cliniques; passé un certain stade, cet état ne peut être enrayé par aucun traitement actuellement connu, et évolue inéluctablement vers un coma où dominent les symptômes de l'hypoglycémie; bientôt la mort vient mettre un terme à cet épisode ultime d'une insuffisance alimentaire prolongée.

C'est surtout dans les établissements d'Assistance Départementale que de tels cas se sont présentés et ont pu être observés sur une grande échelle. Dès le 21 juillet 1942, notre Maître, le Professeur agrégé Jean LHERMITTE, Médecin Chef de l'Hospice Paul-Brousse, présentait à l'Académie de Médecine, en collaboration avec le Docteur J. SIGWALD, une étude anatomo-clinique de trois cas de coma hypoglycémique spontané à 0,10 - 0,23 - et 0,33, terminés respectivement par deux exitus et une guérison; l'examen anatomique ne montrait aucune lésion viscérale importante; seule l'étude histologique des glandes endocrines mettait en évidence à côté d'une intégrité parfaite du système langerhansien des lésions atrophiques particulières du lobe antérieur de l'hypophyse auxquelles il est permis d'attribuer un rôle important dans la pathogénie du syndrome décrit.

Intéressé par ces cas, au nombre desquels figurait un de nos propres malades, nous suivîmes de près toutes les hypoglycémies même dépourvues de manifestations cliniques, en même temps que nous consultions les travaux qui avaient déjà été consacrés aux rapports existant entre l'hypoglycémie et l'hypophyse. Et c'est ainsi que sur les conseils de notre Maître, nous avons entrepris de grouper dans un travail d'ensemble les hypoglycémies spontanées hypophysaires, grandement aidé par l'important ouvrage que le Docteur SIGWALD a publié sur l'hypoglycémie et la bibliographie qu'il tient à jour sur cette question; qu'il nous soit permis ici de le remercier car il a toujours été pour nous un « patron » dans toute l'acception traditionnelle de ce terme.

Il nous a paru indispensable d'esquisser d'abord une récapitulation de la physiologie de l'antehypophyse dans ses rapports avec le métabolisme hydracarboné; les travaux sur ce sujet sont nombreux et rarement concordants; sans entrer dans les détails, nous n'avons retenu que les grandes lignes de ce qui semble pour l'instant suffisamment établi pour la majorité des auteurs et peut nous aider à l'interprétation pathogénique du syndrome d'hypoglycémie spontanée.

Ensuite, après avoir rappelé aussi brièvement que possible les nombreux aspects cliniques du complexe glycopénique, dont la connaissance est indispensable à l'interprétation des observations recueillies, nous passerons en revue les différentes hypoglycémies spontanées d'origine extra-hypophysaire.

Une fois cette élimination faite, nous étudierons les hypoglycémies d'origine hypophysaire en y incluant les cas relatés plus haut, ainsi que de nouveaux cas personnels ou trouvés dans la littérature. Nous insisterons davantage sur les différentes causes de l'atrophie hypophysaire, en particulier sur celles qui paraissent liées à certains états de dénutrition.

Nous terminerons en essayant de montrer que l'atro-

phie ou la destruction de l'hypophyse peut être la cause d'une hypoglycémie chronique inapparente ou d'un coma hypoglycémique spontané en envisageant d'adjoindre à la thérapeutique classique de l'hypoglycémie l'opothérapie hypophysaire antérieure.

I. — ROLE DE L'HYPOPHYSE DANS LE METABOLISME DES GLUCIDES

En dehors de son action sur le métabolisme de l'eau, qui paraît à l'heure actuelle parfaitement tirée au clair, le rôle de l'hypophyse dans les divers métabolismes, bien qu'absolument incontestable, est encore très obscur, et ceci pour de nombreuses raisons :

En premier lieu, l'hypophysectomie, qui est longtemps restée l'apanage d'expérimentateurs hors de pair, n'a jamais été pratiquée que sur un petit nombre d'animaux; ce n'est que depuis peu qu'elle est entrée dans la pratique physiologique courante et qu'elle peut être réalisée en grand sur de petits mammifères de laboratoire.

De plus, la complexité de structure de cette glande fait que, lorsqu'on pratique une hypophysectomie totale, il est difficile de savoir à quelle déficience fonctionnelle localisée on peut attribuer les phénomènes observés; encore faut-il être certain au cours de l'intervention de n'avoir pas lésé la région infundibulo-tubérienne qui, du point de vue anatomophysiologique, est étroitement associée à l'hypophyse.

D'autre part, l'hypophyse « cerveau endocrinien » exerce un étroit contrôle sur les autres glandes endocrines, et il est difficile de savoir, une fois réalisée l'hypophysectomie dans de bonnes conditions, ce qui, dans les phénomènes observés, résulte directement de la carence hypophysaire ou indirectement des autres glandes qui échappent au contrôle de leur chef de file.

Enfin, les différents extraits hypophysaires dont la composition varie suivant le mode de préparation, ne contiennent pas des espèces chimiques définies; par conséquent, la comparaison des résultats obtenus avec des produits peut-être d'essence différente est très malaisée et rend difficile leur interprétation.

Quoi qu'il en soit, nous allons essayer de clarifier le sujet (peut-être en l'altérant un peu) et d'esquisser une synthèse des travaux concernant cette question de la glycorégulation hormonale hypophysaire.

Au seuil de cette étude, précisons que notre dessein n'est nullement de récapituler la physiologie hypophysaire (ce qui dépasse notre compétence), mais de dégager les notions indispensables à la discussion des problèmes physio-pathologiques que nous aurons à envisager par la suite.

En se bornant strictement à l'étude de la régulation glycémique, il semble que l'on en peut schématiser le mécanisme de la façon suivante :

Le glucose, emmagasiné dans le foie et dans le muscle sous forme de glycogène, est libéré peu à peu dans le sang sous l'influence d'une glycogénase. A la constance de la glycémie ainsi réalisée contribuent deux systèmes antagonistes, l'un hyperglycémiant, l'autre hypoglycémiant, dans chacun desquels intervient à des degrés divers l'hypophyse par ses sécrétions internes.

a) ACTION CÉTOGÈNE OU ACÉTONEMIANTE.

Notons d'abord que certains extraits alcalins de lobe antérieur d'hypophyse accroissent l'élimination urinaire des corps cétoniques chez le rat (BURN et LING, 1930). Il y a en même temps hypercétonémie due presque exclusivement à l'augmentation du taux de l'acide β oxybutyrique (ANSELMINO et HOFFMANN, 1931). Ces faits ont été vérifiés par MAGISTRIS en 1932. Le principe actif permet la glyco-génèse des lipides après céto-génèse. Il est ultra-

filtrable et dialysable, insoluble dans l'alcool absolu, l'éther, le chloroforme, soluble dans l'eau et l'alcool dilué, peu stable à la chaleur. On le retrouve dans l'urine. Ces extraits accroissent la teneur du foie en glycogène et diminuent le métabolisme basal.

b) ACTION SUR LA RÉSERVE DU GLYCOGÈNE.

Notons encore que d'après ANSELMINO et HOFFMANN (1934), le sang de diabétique diminue le glycogène hépatique, action qu'ils attribuent à une substance glyco-génolytique d'origine hypophysaire, extraite sous forme de poudre cétonique.

c) ACTION SUR LE SYSTÈME HYPERGLYCÉMIANT.

Frappés par ce fait que l'insuffisance hypophysaire comporte une tendance à l'hypoglycémie et une hypersensibilité à l'insuline, HOUSSAY et BIASOTTI (1931) ont réalisé des expériences devenues classiques sur un animal de choix, *Bufo arenarum*, crapaud américain dont la grande taille rend plus facile l'hypophysectomie. Cette opération, ou plus exactement l'extirpation du lobe antérieur, provoque chez l'animal une hypoglycémie avec baisse du glycogène hépatique; de plus, l'injection d'adrénaline provoque à peine une hyperglycémie, tandis que l'injection d'insuline provoque une hypoglycémie beaucoup plus notable que chez l'animal normal. Mais ces auteurs sont allés beaucoup plus loin; après avoir réalisé un diabète expérimental par pancréatectomie, ils réalisèrent une hypophysectomie totale ou une ablation isolée du lobe glandulaire; ils constatèrent alors, chez le crapaud comme chez le chien, une atténuation du diabète pancréatique : survie plus longue (jusqu'à 6 mois), glycosurie, hyperglycémie, azoturie, acétonémie, lipémie moins marquées; ils observèrent même des crises hypoglycémiques mortelles, faute d'avoir administré du glucose en temps utile. Ces animaux sont très sensibles à l'insuline,

ils peuvent retenir tout ou partie du sucre qu'on leur donne; leur glycogène reste à un niveau normal.

D'autre part, il ressort des recherches de CHAIKOFF et de FISCHER (1936) que si chez l'animal hypophysectomisé bien nourri les réserves glycogéniques sont normales, cet animal après l'intervention brûle plus de glucides que le normal. Le lobe antérieur de l'hypophyse inhiberait donc l'oxydation des hydrates de carbone.

Ainsi peut-on comprendre que l'hyperglycémie du diabète expérimental s'en trouve réduite, et que dans son ensemble le tableau de ce diabète expérimental sera plus accusé; d'ailleurs, l'administration de sucre chez le chien doublement opéré élève le Q. R., ce qui permet d'affirmer que ce sucre a été utilisé.

Les expériences de KEPINOV (1936) s'accordent parfaitement avec cette façon de voir et nous allons résumer les deux importants mémoires qu'il a consacrés à cette question. Pour lui, « les symptômes du diabète grave et en particulier l'hyperglycémie, résultent d'un déséquilibre hormonal entre le pancréas, les surrénales et l'hypophyse ». Il montre que « chez un chien dépancréaté s'installe une sécrétion exagérée de l'hormone hypophysaire qui paraît être la cause déterminante de l'hyperglycémie ». Il conclut d'une première série de recherches que « le système surrénale-hypophyse est indispensable pour augmenter la glycémie » en se basant sur le fait que chez le chien dépancréaté l'hypophysectomie supprime souvent l'hyperglycémie, bien que les surrénales soient plutôt en hyperactivité, et que l'injection d'extrait hypophysaire fait alors remonter la glycémie. De l'ensemble de ses expériences, KEPINOV conclut encore que « l'insuline favorise l'utilisation des glucides et serait par excellence l'hormone de combustion, tandis que le rôle essentiel de l'hormone hypophysaire serait d'intervenir dans les processus de production du glucose ». Mais quel est alors le mécanisme de l'action hyperglycémiant de l'hormone

hypophysaire ? L'auteur pense à une synergie adrénalino-hypophysaire excitant la production de glucose; en effet :

1° L'extrait rétro-hypophysaire, sans action sur la glycémie de l'animal surrénalectomisé, détermine une hyperglycémie sur l'animal normal (LA BARRE, 1927).

2° L'action protectrice de l'extrait hypophysaire vis-à-vis de l'insuline est faible chez le chien à une surrénale extirpée et l'autre éternée (efficacité due à la présence d'adrénaline (GEILING et BRITTON, 1927).

3° La glycogénolyse est fortement inhibée dans le foie d'une grenouille hypophysectomisée, perfusée au Ringer additionné ou non d'adrénaline (FLUCH, GREINER et LÖEWI, 1934).

4° Chez le chien hypophysectomisé, en dépit d'un état d'hyperadrénalinémie, la glycémie reste généralement au-dessous de la normale et l'animal présente même une tendance aux convulsions d'hypoglycémie (KEPINOV, 1936).

5° Chez le chien dépancraté et hypophysectomisé, la glycémie se maintient au niveau normal (KEPINOV, 1936), ce qui avait déjà été vu par HOUSSAY.

D'autre part, l'adrénaline, en l'absence d'hypophyse, est inapte à déclancher l'hyperglycémie, même chez le chien dépancraté, « l'effet hyperglycémiant de l'hormone hypophysaire n'est pas dû à cette hormone seule mais résulte plutôt d'une synergie des deux hormones : adrénaline et hormone hypophysaire ». Le mécanisme est peut-être analogue à la sensibilisation de la fibre lisse par l'extrait hypophysaire à l'action de l'adrénaline, provoquant par exemple une vaso-constriction avec une dose d'adrénaline égale au $1/100^e$ de la dose minima efficace; une broncho-dilatation dans l'association adrénaline-hypophyse, commercialisée sous le nom d'évartmine. L'hormone hypophysaire rendrait hyperglycémiques des doses d'adrénaline qui, normalement, ne le seraient pas, en sensibilisant les lieux d'action de l'adrénaline. Ainsi voit-on

intervenir dans la régulation glycémique comme antagoniste du pancréas langerhansien le système hypophyso-surrénale qui est responsable de l'hyperglycémie.

Cette sécrétion diabétogène hypophysaire a été étudiée par HOUSSAY et extraite par lui du lobe antérieur (1933); elle existe aussi, bien qu'en plus faible quantité, dans le lobe postérieur; il s'agirait d'un produit soluble dans l'eau et partiellement dans l'alcool à 50°, insoluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone, le chloroforme, le benzène, détruit par la chaleur à 80°, ne dialysant pas, facilement absorbé et précipitant partiellement par le sulfate de soude à 30 %.

Devant les résultats concordants de toutes ces recherches, il est permis de penser qu'à l'état pathologique, l'insuffisance de la sécrétion d'hormone diabétogène hypophysaire peut entraîner une diminution de la glycémie par défaut de sensibilisation à l'adrénaline, le pancréas endocrinien étant parfaitement normal, ou plus simplement que l'insuffisance de la régulation hypophysaire permet un réglage à un régime plus élevé de l'activité pancréatique sans dépasser pour cela les limites de son rôle physiologique normal.

d) ACTION SUR LE SYSTÈME HYPERGLYCÉMIANT.

Mais le problème de l'action de l'hypophyse dans la glyco-régulation s'est compliqué depuis qu'on a pu montrer en serrant les faits de plus près que tout se passe comme s'il existait dans l'hypophyse deux hormones, l'une diabétogène dont les effets prédominent dans les extraits de lobe antérieur, l'autre hypoglycémiant qu'on ne peut mettre en évidence que dans les extraits de lobe antérieur. Nous tirerons d'un article récent de A. LICHTWITZ un résumé de cette question.

D'après les récents travaux d'ANSELMINO et HOFFMANN (1936), venant compléter ceux de HOUSSAY et BIAZZOTTI, l'hypophyse sécrète en effet deux hormones : l'une

diabétogène potentialisant l'effet de l'adrénaline, l'autre, antagoniste de celle-ci, hypoglycémiant par action directe, la pancréato-stimuline.

La pancréato-stimuline a été mise en évidence par ARON et surtout ANSELMINO et HOFFMANN : l'injection des extraits bruts de lobe antérieur à de jeunes cobayes (ARON) ou à des rats adultes (ANSELMINO et HOFFMANN) détermine une augmentation du nombre des îlots de Langerhans et leur hypertrophie avec prédominance des cellules acidophiles sur les basophiles, alors que chez les témoins elles sont en nombre égal. Cet aspect histologique est analogue à celui que l'on observe après la ligature du canal de Wirsung. Il y a donc bien là les effets d'une pancréato-stimuline. Cependant, cette hyperplasie langerhansienne ne s'accompagne pas d'hypoglycémie; simplement parce qu'en injectant la pancréato-stimuline on injecte en même temps l'hormone diabétogène reconnue par HOUSSAY et KEPINOV dont l'effet est hyperglycémiant. En réussissant à éliminer cette hormone diabétogène on devrait obtenir de l'hypoglycémie et des effets semblables à ceux qui suivent l'injection d'insuline. Or, la pancréato-stimuline comme la cortico-stimuline, est constituée de petites molécules ultra-filtrables, à l'opposé des autres hormones hypophysaires et surtout de l'hormone diabétogène qui ne dialysent pas. La pancréato-stimuline peut donc être séparée facilement de l'hormone diabétogène par ultra-filtration, mais passe en même temps que la cortico-stimuline qui est antagoniste de l'insuline, donc légèrement hyperglycémiant. Et cependant, malgré la cortico-stimuline, l'injection au chien de l'ultra-filtrat d'extrait lobaire antérieur détermine de l'hypoglycémie à jeun et diminue nettement l'hyperglycémie alimentaire et adrénalinique.

Reste à savoir si cette pancréato-stimuline joue un rôle en clinique; en provoquant un hyperfonctionnement du système langerhansien elle est peut-être à l'origine de certaines hypoglycémies indépendantes de tout adé-

nome pancréatique, elle explique l'inconstance des hyperglycémies chez les acromégales et les sujets atteints de maladie de Cushing. Peut-être sera-t-elle appelée un jour à jouer un rôle important dans la thérapeutique du diabète.

Telle est donc à l'heure actuelle la conception qui tend à se faire jour quant au rôle de l'hypophyse dans la glyco-régulation, rôle à double face qui permet d'expliquer l'hypoglycémie des causes extra-pancréatiques, tantôt par une insuffisance de la sécrétion d'hormone diabétogène, tantôt par une exagération de la sécrétion d'hormone pancréatotrope, tantôt par une association de ces deux troubles; dans chacun des cas, l'hypophyse n'agit pas directement, mais par l'intermédiaire, soit de la médullo-surrénale, soit du pancréas endocrinien, soit de l'un et de l'autre, ces actions antagonistes expliquant suffisamment pourquoi ce rôle de l'hypophyse a si longtemps été méconnu.

II. — L'HYPOGLYCEMIE EN CLINIQUE

Avant d'étudier les différentes causes d'hypoglycémie spontanée, il nous paraît utile de rappeler brièvement sur quels symptômes on peut porter le diagnostic clinique d'hypoglycémie. Malgré leur nombre et leur variété et bien qu'ils soient le fait d'une participation de presque tous les organes, leur groupement est suffisamment caractéristique, ainsi que leur évolution. Suivant le développement de l'important ouvrage que J. SIGWALD a consacré à cette question de l'hypoglycémie, nous commencerons d'abord par une étude séméiologique pour décrire ensuite les formes cliniques que l'on peut rencontrer.

a) SYMPTOMES GÉNÉRAUX.

Apparaissant dès le début, imprécis en eux-mêmes, caractéristiques surtout par leur association, ces symptômes généraux d'allure banale tirent leur valeur du fait qu'ils apparaissent loin des repas. Il s'agit d'une sensation de fatigue, très spéciale, accompagnée de lassitude aboutissant à une incapacité totale de tout travail physique et intellectuel. Cette asthénie physique est souvent peu accentuée, tandis que l'asthénie psychique est beaucoup plus fréquente. De plus, au cours d'hypoglycémie forte et prolongée, on constate souvent une hypothermie modérée.

b) SYMPTOMES DIGESTIFS.

Au cours de toute glycopénie, peuvent apparaître des

symptômes fonctionnels gastriques qui ont la valeur d'une véritable réaction de défense : la sensation de faim est extrêmement fréquente et peut presque toujours être retrouvée à l'interrogatoire; il peut s'agir de faim à peu près normale, mais beaucoup plus souvent c'est une sensation de besoin très pénible accompagnée de malaises et d'anxiété. Souvent s'y ajoutent des baillements, des aigreurs, ou encore une épigastralgie assez vive. Ainsi que l'ont montré récemment les physiologistes, cette sensation de faim est liée à une exagération des contractions gastriques elle-même sous la dépendance de l'hypoglycémie.

c) SYMPTOMES CARDIO-VASCULAIRES.

Rarement l'hypoglycémie entraîne des symptômes cardiaques. Ils peuvent aller des palpitations banales à la crise angineuse typique (heureusement rarissime); entre ces deux cas extrêmes on peut rencontrer tous les intermédiaires. En même temps on peut trouver certaines modifications transitoires de l'E. C. G. qui ont pu être systématisées. D'autre part, on constate des modifications de la tension artérielle, le plus souvent une hypertension que la plupart des auteurs attribuent à une hyperadrénalinémie réactionnelle.

d) SYMPTOMES RESPIRATOIRES.

Les manifestations respiratoires fonctionnelles sont peu fréquentes au cours du complexe glycopénique et se bornent alors à une dyspnée sans caractère spécial. Par contre on peut trouver à la période terminale des complications infectieuses non spécifiques, sans doute favorisées par l'hypoglycémie tissulaire.

e) SYMPTOMES NERVEUX.

A l'opposé des troubles précités qui, hormis les symptômes généraux, sont relativement rares, on rencontre

au cours de toute hypoglycémie des manifestations neurologiques transitoires et ne laissant pas de séquelles. Parmi ceux-ci, les *convulsions* ont une importance primordiale, car elles présentent toujours au cours de l'évolution d'un cas sérieux. On peut observer de grandes attaques épileptiques dont le début brutal se fait par un cri initial et dont l'évolution se caractérise par les stades classiques : tonique, clonique, puis coma avec amnésie. En fait, il s'agit beaucoup plus souvent d'attaques épileptiformes aux symptômes moins précis, aboutissant parfois à un état subintrant convulsif. Bien souvent, les attaques sont partielles, intermittentes, irrégulières, et se reproduisent rarement identiques à elles-mêmes chez un même malade. Fait capital, elles disparaissent après l'administration d'une quantité suffisante de glucose.

Ces états épileptiformes peuvent alterner avec des *équivalents* en tout point comparables à ceux de l'épilepsie et que l'on peut classer de façon identique. Il peut s'agir d'équivalents psychiques variés, allant de l'obnubilation simple au grand accès maniaque (obnubilation plus ou moins accentuée, accidents anxieux ou dépressifs, confusion mentale rarement isolée et précédant l'apparition du coma, agitation psycho-motrice avec fugues, fabulation, hallucinations, rarement délire systématisé). Toutes ces manifestations psycho-motrices sont transitoires, disparaissent sans laisser la moindre séquelle ni le moindre souvenir; cette amnésie caractéristique permet parfaitement de leur appliquer le terme d'équivalents hypoglycémiques.

Outre les contractures toniques ou cloniques des attaques épileptiformes, on peut rencontrer des contractures de tout genre et de siège absolument quelconque. Elles peuvent s'accompagner de paralysies partielles, voire même d'hémiplégie qui, lorsqu'elle existe, est particulièrement intense et se traduit par l'exagération des réflexes avec signe de Babinski, elle est tout aussi transitoire que les autres signes neurologiques. En dehors des

modifications des réflexes, évidentes au cours des hémiplésies, on peut avoir des troubles réflexes indépendamment de tout déficit moteur; le signe de Babinski est loin d'être constant; il est transitoire, peut rester isolé ou associé à l'exagération des réflexes : ceux-ci sont parfois diminués. Les troubles de la parole ne sont nets que lorsqu'il existe une hémiplégie droite, on peut alors observer tous les degrés de l'aphasie.

Les *troubles oculaires* sont plus constants et consistent surtout en inégalité pupillaire; la diplopie est un symptôme précoce fréquemment accusé par le malade et qui constitue pour certains auteurs un véritable signal-symptôme.

Parmi les autres symptômes nerveux, citons encore des *signes vaso-moteurs divers*, un tremblement plus ou moins accentué, une sensation de chaleur sèche extrêmement pénible, ou bien encore des sueurs profuses accompagnant le tremblement et le malaise général, parfois enfin des alternatives de pâleur et de rougeur, surtout nettes à la face, qui sont le prélude de manifestations nerveuses plus graves.

f) COMA HYPOGLYCÉMIQUE.

Lorsque l'hypoglycémie est intense, en général en dessous de 0,50, le coma peut survenir; parfois brusque, il n'est le plus souvent que l'aboutissement de manifestations cliniques diverses, au premier rang desquelles figurent la torpeur et l'obnubilation. Ce coma peut présenter différents types suivant son intensité et les divers symptômes cliniques associés. Le plus souvent c'est un coma léger, assez agité, avec conservation partielle de la conscience et de la sensibilité aux excitations extérieures. Parfois il est beaucoup plus profond. Les signes d'excitation nerveuse sont le plus généralement associés au coma; parmi ceux-ci, on trouve surtout des crises convulsives avec exagération des réflexes, contractures, signe

de Babinski, mais ces symptômes nerveux n'ont jamais la systématisation d'une maladie organique et sont susceptibles de varier au cours de l'examen. Fait caractéristique, ce coma cesse presque instantanément par l'injection intraveineuse de glucose, ou l'absorption buccale de sucre; il ne persiste aucune séquelle, et il y a toujours une amnésie totale.

Telles sont les multiples manifestations du complexe glycopénique infiniment variables d'un sujet à l'autre et chez le même sujet. Reste à tenter de grouper ces éléments du tableau glycopénique en complexes évolutifs et symptomatiques.

Etant donné la multiplicité des aspects cliniques, il peut sembler difficile et même un peu artificiel d'isoler en forme autonome celles qui entraînent de préférence un groupe de symptômes; néanmoins certains sujets réagissent toujours de la même façon et ont « leur crise » bien typique non pas tant dans l'hypoglycémie secondaire à l'insulinothérapie qui est hors du cadre de cette étude, mais surtout dans l'hypoglycémie spontanée qui survient à bas bruit chez des sujets ne changeant en rien leur manière de vivre et qui assistent à l'éclosion du syndrome; dans ces cas, la constance de l'hypoglycémie fait que les symptômes restent identiques à eux-mêmes et dans une certaine mesure sont assez systématisés pour risquer d'égarer le diagnostic.

Suivant la classification de J. SIGWALD, nous distinguerons des formes cliniques symptomatiques et évolutives.

I. — FORMES CLINIQUES SYMPTOMATIQUES

a) HYPOGLYCÉMIE ASYMPTOMATIQUE.

Il n'est pas exceptionnel, surtout à l'époque actuelle,

de rencontrer à l'occasion d'un dosage effectué dans un esprit systématique une glycémie basse; pourtant le sujet ne souffre pas de cette perturbation humorale et ne semble présenter aucun des éléments du complexe glycopénique. Il s'agit souvent de malades d'hospice apparemment valides, qui viennent se plaindre d'une faim excessive et protester souvent avec véhémence contre le rationnement qui leur est appliqué; on pratique un examen somatique qui montre peu de chose, si ce n'est un amaigrissement marqué, et parfois un léger œdème des membres inférieurs, qu'on peut autant attribuer à une petite défaillance cardiaque qu'à une polycarence protéique; on demande une glycémie pour voir si la réclamation est fondée, et l'on trouve assez souvent des chiffres variant entre 0,70 et 0,90, parfois des taux beaucoup plus bas; c'est ainsi qu'au cours des six derniers mois nous avons enregistré, en dehors des malades dont nous discuterons plus loin le cas, des glycémies à 0,35, 0,67, 0,58, 0,65, 0,50. Mais en dehors de ces exemples manifestement liés à une insuffisance alimentaire, toutes les causes d'hypoglycémie spontanée peuvent donner lieu à une hypoglycémie asymptomatique.

b) HYPOGLYCÉMIES SYMPTOMATIQUES.

Elles n'ont d'importance que pour les hypoglycémies spontanées chroniques, progressivement croissantes, qui peuvent constituer un pseudo-syndrome susceptible d'égarer le diagnostic. On peut les classer sous cinq aspects principaux :

1° *Forme pseudo-névropathique.* — Il s'agit de sujets d'aspect florissant, se plaignant de troubles imprécis et variables (céphalée, inquiétude, diminution de la mémoire, défaut de fixation de l'attention), accompagnés parfois de symptômes de déséquilibre vago-sympathique (sueurs, rougeurs de la face, chaleur des extrémités). Pour préciser la véritable cause de ces troubles, il faut

insister dans l'interrogatoire sur leur horaire, leurs rapports avec les repas et avec la fatigue, et surtout penser à demander au laboratoire la solution du problème.

2° *Forme pseudo-digestive*. — Une épigastralgie isolée peut être considérée comme un ulcus gastrique, surtout alors qu'elle est calmée par l'ingestion d'aliments, mais ces cas sont assez rares.

3° *Formes pseudo-comitiales*. — Le plus souvent les crises épileptiformes ont un début moins brutal, une évolution moins typique, un aspect moins identique à lui-même que celles du mal comitial. Cependant il peut s'agir de véritables crises d'épilepsie généralisées ou à type Bravais-Jacksonien avec de véritables équivalents de tous ordres qui rendent leur interprétation difficile; mais les caractères évolutifs communs à tout accident hypoglycémique et l'action de la thérapeutique glucosée permettent de faire le diagnostic étiologique.

4° *Formes pseudo-pithiatiques*. — La crise pithiatique paraît absolument caractéristique, mais la psychothérapie est inefficace et la cure sucrée reste seule active.

5° *Formes pseudo-dépressives*. — L'obnubilation de certains malades peut aller de pair avec des appréhensions ou même des angoisses pénibles qui finissent par s'intégrer dans la vie du malade. Là encore le mode d'apparition irrégulier, les intermittences rythmées par les repas, les associations symptomatiques incitent à en préciser la cause.

II. — FORMES CLINIQUES EVOLUTIVES

Suivant que les réactions sont conscientes ou non on est amené à distinguer trois intensités d'hypoglycémie qui ne correspondent pas systématiquement à la baisse

du sucre sanguin. Elles peuvent se succéder dans le temps ou survenir d'emblée.

1° HYPOGLYCÉMIE LÉGÈRE.

Elle est essentiellement consciente et les symptômes qui y sont observés sont d'ordre fonctionnel et subjectif; ils n'ont en eux-mêmes aucun caractère spécifique mais leur groupement est révélateur. Il s'agit de cet état de malaise général accompagné d'angoisse avec parfois relâchement de l'attention ou déficience de la mémoire; en même temps surviennent des troubles vaso-moteurs, des sueurs, du tremblement, et une sensation de faim qui peut être très pénible.

2° HYPOGLYCÉMIE MOYENNE.

Les troubles fonctionnels sont plus accusés mais deviennent moins conscients. L'obnubilation intellectuelle y est importante; après une période de diplopie, le sujet devient absent et présente de la fixité du regard. Le tremblement s'accroît et se transforme en convulsions localisées ou en crises douloureuses, tandis que les sueurs sont très abondantes. Parfois il y a de l'hypertension et des troubles du rythme cardiaque.

3° HYPOGLYCÉMIE GRAVE.

Elle s'accompagne toujours de perte de la conscience et après rétrocession des symptômes le malade n'en conserve aucun souvenir. Il s'agit là surtout des accidents épileptiformes auxquels peut succéder le coma; l'apparition de celui-ci peut être progressive ou brutale, son intensité est variable, son évolution caractéristique : après une durée de plusieurs heures, il disparaît peu à peu, laissant le malade dans un état d'asthénie intense.

Il va sans dire que quel que soit le moment où la thérapeutique glucosée est mise en œuvre, per os ou intraveineuse, suivant la gravité du tableau clinique, ses résul-

tats sont d'une efficacité constante et l'on assiste à la rétrocession presque immédiate des symptômes. Cependant, il existe de rares cas rebelles à la thérapeutique. Ils sont le plus souvent le fait d'hypoglycémie insulini-que; il s'agit rarement de doses exagérées d'insuline ou d'un apport hydrocarboné insuffisant, mais bien plutôt d'une insuffisance surrénale fonctionnelle latente et se déclanchant brusquement, d'un épuisement de la sécrétion d'adrénaline par une insulinothérapie prolongée. Quant aux hypoglycémies spontanées fatales, elles sont le fait du trouble glandulaire qui provoque les symptômes; la thérapeutique glucosée est alors inactive comme nous le montrerons plus loin, et c'est dans ces cas qu'il faudra envisager, en présence d'une insuffisance endocrinienne manifeste, une médication opothérapique substitutive.

III. — Cette énumération ne serait pas complète si nous n'y faisons pas figurer les FORMES CLINIQUES ETIOLOGIQUES.

Citons l'hypoglycémie secondaire à une tentative de traitement pour l'éliminer de notre étude comme étant hors du cadre que nous nous sommes tracé. Il reste alors les hypoglycémies spontanées qui méritent une étude particulière.

III. — LES HYPOGLYCEMIES SPONTANÉES DE CAUSE EXTRA-HYPOPHYSAIRE

« L'hypoglycémie est dite spontanée lorsqu'elle survient en dehors de toute intervention thérapeutique. Elle peut se traduire cliniquement par un certain nombre de signes du complexe glycopénique; parfois, ce n'est qu'une modification humorale constatée par un dosage de la glycémie. A l'origine des hypoglycémies développées spontanément, on trouve toujours une perturbation de l'équilibre glycémique, soit par trouble du métabolisme glucidique, soit par déficit du système glyco-régulateur. Elle s'observent surtout chez l'adulte et ont une intensité variable, allant de la grande crise épileptique au simple malaise; parfois même, la baisse glycémique reste asymp-tomatique » (J. SIGWALD).

Pour la clarté de l'exposition nous n'énumérerons ici que les causes d'hypoglycémie différentes des causes hypophysaires, renvoyant au chapitre suivant l'étude des hypoglycémies d'origine hypophysaire.

Mais voyons d'abord comment se constitue et évolue le syndrome d'hypoglycémie spontanée. Quelle qu'en soit la cause, son mode d'apparition est progressif et son début est impossible à préciser. Il s'agit en général de sujets qui souffrent depuis plusieurs années de malaises vagues survenant toujours avant les repas et calmés par ceux-ci; pendant longtemps il ne s'agit que d'une faim exagérée, qui en soi, n'a rien d'inquiétant. Puis, après une évolution plus ou moins longue, la faim devient impérieuse, et s'accompagne de sensation de vide dans la

tête, d'angoisse, d'irritabilité, transformant véritablement la personnalité du sujet. Il s'y surajoute bientôt l'asthénie intellectuelle puis physique, qui cloue véritablement le malade sur place. Parfois on rencontre déjà les troubles vaso-moteurs et les sueurs. Peu à peu les crises deviennent plus fréquentes, surviennent à chaque repas, aboutissent à l'obnubilation, parfois même à la perte de connaissance. C'est alors qu'on peut avoir les crises épileptoïdes ou leurs équivalents, toujours suivis d'amnésie. Et tous ces troubles sont enrayés par l'ingestion de glucides. Leur apparition par contre est favorisée par la fatigue, le refroidissement, le déficit alimentaire. Le diagnostic est assez longtemps hésitant, surtout en présence des formes symptomatiques dont nous avons parlé plus haut. C'est par leur résistance aux thérapeutiques usuelles, leurs rapports avec l'inanition partielle, leur intensité et leur fréquence croissante, que l'attention du clinicien est attirée sur l'éventualité d'une hypoglycémie, malgré l'aspect satisfaisant du malade. La glycémie est généralement basse, entre 0,50 et 0,70, surtout le matin à jeun. Pendant un temps plus ou moins long elle est corrigée par un régime riche en glucides, mais son évolution progressive rendra tôt ou tard nécessaire l'administration de sérum glucosé par voie intra-veineuse en présence d'un accident alarmant. La mort peut survenir, soit au cours d'un accident, soit par irréductibilité des troubles. Ajoutons encore que bien souvent il arrive que l'hypoglycémie spontanée soit totalement asymptotique; c'est alors que le chiffre anormalement bas de la glycémie constitue une surprise au cours d'un examen systématique, surtout lorsqu'il s'agit de troubles glandulaires. Tel est l'aspect clinique et évolutif de l'hypoglycémie spontanée dont nous verrons de magnifiques illustrations au cours des observations que nous rapportons et dont nous discuterons la pathogénie hypophysaire.

Du point de vue pathogénique, on admet l'existence de deux grands systèmes d'action antagonistes qui main-

tiennent constante la teneur du sang en glucose. Le premier, hypoglycémiant, est représenté par le pancréas et sa sécrétion, l'insuline, dont le débit est réglé par un double mécanisme : nerveux, résultant de l'action du pneumogastrique; humoral, résultant de l'action de la pancréato-stimuline hypophysaire. Le second, hyperglycémiant, est lié à l'action des surrénales et de la thyroïde, sous le contrôle également d'un double mécanisme : nerveux, résultant de l'action du sympathique; humoral, résultant de l'action de l'hormone diabétogène hypophysaire. Enfin, des centres mésocéphaliques ou bulbaires président à la glyco-régulation. De plus, on sait que les glucides sont emmagasinés dans le foie et les muscles sous forme de glycogène qui est ensuite retransformé en glucose à mesure des besoins. On conçoit donc facilement que les hypoglycémies spontanées peuvent être classées en deux grands groupes, l'un lié à un trouble du métabolisme des glucides au cours de leur absorption, de leur mise en réserve, ou de leur utilisation, l'autre lié à des troubles endocrino-neurovégétatifs plus ou moins complexes.

I. — TROUBLES DU MÉTABOLISME DES GLUCIDES.

Les troubles du métabolisme des glucides qui conditionnent l'hypoglycémie peuvent résulter soit d'une insuffisance alimentaire, soit d'une élimination anormale par les émonctoires, soit d'une affection touchant les réservoirs de glycogène.

1° *Carence alimentaire.* — Il ne s'agit là que de cas relativement rares. Il s'agit de sténose du pylore ou de cancer de l'œsophage non traité par gastrostomie, de carence alimentaire élective en glucides réalisée dans un but expérimental ou thérapeutique, de troubles digestifs gastro-intestinaux entraînant de la part du sujet une restriction alimentaire excessive, d'accidents post-opé-

ratoires dus à un jeûne trop prolongé, de dénutrition rapide provoquée par une diarrhée toxique ou infectieuse. La faim, qui constitue le premier symptôme de l'hypoglycémie, est le meilleur test de cette insuffisance alimentaire. Rappelons encore que d'après GOUNELLE, la période terminale des œdèmes de dénutrition (dus à l'insuffisance de l'apport protéique) s'accompagne de troubles considérables du métabolisme des glucides objectivés par une glycémie inférieure à 0,40 à la phase de coma; ces faits cadrent parfaitement avec ceux que nous avons observés dans le service de notre Maître, le Professeur LHERMITTE et dont nous avons rapporté plus haut quelques chiffres; mais nous remarquons qu'en l'absence d'œdèmes de dénutrition, il s'agit alors d'hypoglycémies asymptomatiques, la faim étant actuellement un symptôme fort banal. Nous nous proposons de revenir plus loin sur ce point.

2° *Elimination anormale du glucose.* — Les deux cas les plus importants qui peuvent se présenter sont le diabète rénal et la lactation. Dans le diabète rénal, la glycosurie peut être importante, la glycémie est presque toujours basse et reste alors dans la plupart des cas asymptomatique. Au cours de la lactation, il y a baisse passagère de la glycémie, surtout au moment de la succion, qui peut être en rapport avec certains malaises.

3° *Épuisement des réserves de glycogène.* — Lorsque la glycémie tend à s'abaisser, la glycogénolyse entre en jeu pour ramener le sucre sanguin à son taux normal; lorsque ces réserves de glycogène sont épuisées, l'hypoglycémie se produit, asymptomatique au cours de l'effort musculaire, symptomatique au cours de certaines affections hépatiques ou musculaires.

a) *Effort musculaire.* — On sait depuis longtemps qu'un effort important abaisse la glycémie et qu'il faut traiter la fatigue physique par l'administration de sucre; cette notion a même reçu son application au cours des

épreuves sportives dites de Marathon à la suite des travaux des auteurs américains; SENDRAIL et BLANCARDI ont d'ailleurs montré expérimentalement que le travail musculaire s'accompagne d'une hypersensibilité à l'insuline et qu'indépendamment de ce fait il est générateur d'hypoglycémie. De plus les auteurs allemands ont montré récemment qu'au cours du service militaire, lorsque les hommes se sont livrés à un effort physique important et ne se sont pas alimentés depuis le matin, ils présentent des vertiges, des convulsions, de l'obnubilation (ADLER, 1939).

b) *Epuisement progressif des réserves.* — Si une diminution de la réserve sucrée du foie survient, l'hypoglycémie se produit par apport insuffisant de glucose. Il y aura donc hypoglycémie dans diverses affections hépatiques. L'insuffisance hépatique banale suffit pour la déterminer et elle se manifeste alors surtout par de l'asthénie. Dans les hépatites toxiques graves, atrophie jaune aiguë chloroformique ou phosphorique, et dans les tumeurs du foie, on observe aussi des glycémies très basses. Toutefois, on a montré que 85 % du tissu hépatique peuvent être détruits sans déterminer de troubles hypoglycémiques. Il est probable que ces glycémies très basses dépendent alors d'une insuffisance fonctionnelle du parenchyme restant. Ceci explique peut-être pourquoi, au cours des cirrhoses, l'hypoglycémie est rarement notée malgré l'existence d'une insuffisance hépatique manifeste. Signalons enfin que l'hypoglycémie est exceptionnelle dans les affections entraînant une fonte musculaire importante telles que myopathies, myasthénies et sclérose latérale amyotrophique.

II. — TROUBLES ENDOCRINO-NEUROVÉGÉTATIFS.

Lorsque le métabolisme des glucides est normal, l'hypoglycémie spontanée est sous la dépendance d'un trouble

du système glyco-régulateur, soit d'origine organique, soit d'origine fonctionnelle. Il faut séparer les hypoglycémies d'origine pancréatique des autres affections des organes qui agissent sur l'équilibre glycémique.

1° *Hypoglycémies d'origine pancréatique.* — Parmi les affections organiques du pancréas, on doit citer en premier lieu les tumeurs (carcinomes entraînant exceptionnellement une sécrétion glandulaire, adénomes relativement plus fréquents localisés aux cellules β des îlots de Langerhans); l'hyperplasie simple des îlots de Langerhans a été quelquefois constatée, elle est peut-être plus fréquente qu'on ne le pense en raison de l'absence de contrôle anatomique systématique; la pancréatite entraîne exceptionnellement l'hypoglycémie.

Parmi les troubles fonctionnels de la sécrétion interne du pancréas, SIGWALD a distingué deux groupes : le premier n'est qu'une hyperpancréatie car il n'existe aucun signe clinique d'atteinte d'un autre système glandulaire, et d'autre part, des prélèvements faits au cours d'interventions ont montré l'intégrité du tissu pancréatique; dans le deuxième groupe, les symptômes d'hyperfonctionnement pancréatique sont associés à d'autres symptômes glandulaires; c'est véritablement un syndrome pluri-glandulaire. La première catégorie est toujours réductible par l'alimentation. La seconde catégorie, qui se complique d'insuffisance surrénale, thyroïdienne, ovarienne ou hypophysaire, est beaucoup plus difficile à traiter et contre-indique toute intervention sur le pancréas.

2° *Hypoglycémie résultant d'affections glandulaires agissant sur l'équilibre glycémique.* — Toute insuffisance des sécrétions antagonistes de l'insuline provoque un hyperinsulinisme relatif; telles sont les insuffisances surrénale, thyroïdienne et certaines insuffisances hypophysaires.

Au cours des *insuffisances surrénales*, l'hypoglycémie survient fréquemment et, dès 1909, PORGES avait constaté ce trouble chez les addisoniens; ce fait est maintenant classique et l'on y ajoute une sensibilité exagérée à l'insuline. Le *carcinome de la surrénale* rarement observé peut être générateur d'hypoglycémie. Enfin, au cours de *diverses insuffisances surrénales aiguës ou chroniques*, l'hypoglycémie est fréquente; c'est ainsi qu'on la rencontre dans la tuberculose pulmonaire, dans les syndromes toxiques de la diphtérie et de la scarlatine maligne où elle est de fort mauvais pronostic.

Au cours des *syndromes thyroïdiens*, il y a souvent hypoglycémie, en règle chez les myxœdémateux où elle est asymptomatique, exceptionnellement chez les basedoweïns. WOMACK et COLE (1937) signalent cependant un goître toxique qui disparaît en même temps que rétro-cède une hypoglycémie à 0,60 après résection partielle du pancréas.

Au cours des *syndromes hypophyso-tubériens* on peut rencontrer une hypoglycémie relevant de mécanismes divers, mais cette étude doit faire l'objet d'un développement particulier.

3° Avant de nous y consacrer, citons encore des **HYPOGLYCÉMIES D'ORIGINE NERVEUSE**. Bien que sous la dépendance des centres nerveux supérieurs, la glycémie est rarement modifiée dans les affections du système nerveux central. On a cependant signalé l'hypoglycémie dans certaines lésions du mésocéphale, au cours d'une hémorragie méningée, de l'épilepsie et de diverses affections psychiques (démence précoce, neurasthénie, manie aiguë). Notons encore qu'on peut la rencontrer dans certains cas de vagotonie, ce qui établit cliniquement le rôle du pneumogastrique dans la sécrétion d'insuline.

IV. LES HYPOGLYCEMIES SPONTANÉES HYPOPHYSAIRES

HISTORIQUE.

Le terme d'hypoglycémie spontanée hypophysaire a été créé en 1930 par WILDER à propos de deux cas d'hypoglycémie spontanée où le corps pituitaire jouait manifestement un rôle objectivé par des modifications radiologiques de la selle turcique et des signes de la série hypophyso-tubérienne.

En réalité, dès 1910, CUSHING avait observé dans les tumeurs de l'hypophyse une tolérance exagérée des hydrates de carbone. C'est en juin 1910 qu'il vit pour la première fois un cas d'hypoglycémie spontanée chronique au cours d'une tumeur hypophysaire avec tendance au gigantisme; en présence d'une tolérance anormale aux glucides (ingestion de 450 gr. de levulose sans provoquer de glycosurie) il fit doser la glycémie qui était à 0,39 et fut peu modifiée par l'ingestion de lévulose; l'exérèse partielle de l'hypophyse eut un bon résultat. .

Beaucoup plus tard, SENDRAIL (1927), PRIBRAM (1928) mentionnent des hypoglycémies dans certaines affections hypophyso-tubériennes; GUILLAIN et DECOURT (1929) publient un cas de syndrome adiposo-génital avec hypoglycémie.

Enfin, au cours d'un long mémoire publié dans la « Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde », en mars 1930, WILDER établit à la lumière de deux observations

cliniques, que nous étudierons plus loin, l'individualité du syndrome d'hypoglycémie spontanée hypophysaire. Nous en présentons un bref résumé inspiré d'une analyse de A. THEVENARD : Ce syndrome « s'est manifesté par des crises curieuses et d'intensité variable, allant de la perte de connaissance complète à la simple absence avec amnésie, en passant par des états stuporeux ou crépusculaires. Ces crises étaient précédées de symptômes généraux, parmi lesquels la céphalée et la fatigabilité sont surtout à noter. Il s'y ajoute des symptômes nerveux que l'on peut répartir en trois groupes :

« a) *Signes bulbo-protubérantiels* : Troubles de la parole, dysarthrie, parole arythmique, explosive, saccadée ou bégayée. Pendant la crise, il peut y avoir anarthrie complète. Il faut y ajouter la diplopie et l'affaiblissement des réactions pupillaires à la lumière.

« b) *Signes cortico-spinaux* : Incontinence des urines et des matières, paralysie faciale, signe de Babinski, hémiplégie ou monoplégie transitoires, aphasies. Il peut y avoir aussi des signes d'excitation, hallucinations, crises jacksoniennes, trismus.

« c) *Signes strio-thalamiques* : Hyperkinésies, instabilité choréiforme, tremblement, myokimies, chorée, mouvements de torsion, quelquefois rigidité musculaire pendant la crise, d'autres fois amyotonie complète, d'autres fois états akinétiques ressemblant fort à la catatonie.

« On peut y ajouter des *signes végétatifs*, hyperthermie et plus souvent hypothermie pendant la crise, polydipsie, perte de l'appétit, somnolence et oligurie relative ».

On reconnaît ici, enfermé dans un cadre neurologique qu'il déborde très largement, le complexe glycopénique dans son infinie variété de nuances cliniques. L'auteur ajoute que ces crises s'accompagnent d'une hypoglycémie importante, rapidement réversible à la suite d'ingestion de glucides, et qu'elles sont provoquées par une carence

hydrocarbonée prolongée pendant plusieurs heures. D'abord espacées elles se multiplient et se rapprochent de plus en plus.

WILDER écrit encore que de nombreux cas d'hypoglycémie spontanée hypophysaire avec autopsie ont été décrits sous le nom de Maladie de Simmonds; nous verrons plus loin ce qu'on en peut penser. Il termine en préconisant la thérapeutique glucosée par toutes les voies et les injections d'adrénaline, de pituitrine et de thyroxine.

Tel était l'état de la question au lendemain du travail de WILDER. Depuis, les observations se sont multipliées et la conclusion qu'on peut en tirer du premier abord est que la question du rôle métabolique de l'hypophyse restera encore pour longtemps confuse, tout au moins jusqu'à ce qu'on puisse isoler sous forme d'espèces chimiques définies les différentes variétés d'hormones dont la clinique et l'expérimentation postulent l'existence; d'ailleurs, si l'on s'en tient à la définition donnée par GLEY, on ne devrait admettre comme fonction endocrine que celle qui, supprimée du fait de l'ablation de l'organe, peut être remplacée par greffe de celui-ci et par injection d'extraits de cet organe; on n'a pu encore réaliser au moyen des divers extraits hypophysaires que de bien légères améliorations aux multiples carences pituitaires que la clinique a individualisées. Tant qu'on n'aura pas isolé une substance hypophysaire active dans chaque syndrome décrit, il restera beaucoup à supposer et toutes les interprétations pathogéniques resteront permises.

Quoi qu'il en soit il nous a paru utile de tenter une classification de la pathologie hypophysaire dans ses rapports avec l'hypoglycémie spontanée. Nous nous proposons d'étudier d'abord les hypoglycémies fonctionnelles, dans lesquelles on fera entrer aussi bien les troubles de la corrélation hypophyso-mésencéphalique que les cas de dyspituitarisme; nous passerons ensuite aux hypoglycémies dans la genèse desquelles une néoformation hypo-

physaire peut intervenir, soit par hyperfonctionnement, soit par hypofonctionnement; nous examinerons enfin les hypoglycémies résultant d'une destruction de l'hypophyse pouvant relever de causes multiples en insistant sur les atrophies hypophysaires dont certaines entraînent un coma hypoglycémique.

I. — HYPOGLYCÉMIE HYPOPHYSAIRES FONCTIONNELLES.

a) Les cas d'*hypopituitarisme* ou *dyspituitarisme* sont assez peu tranchés par rapport aux syndromes pluri-glandulaires décrits par J. SIGWALD; il est toujours difficile d'y faire la part de ce qui revient aux glandes dont on constate la défaillance et à l'hypophyse qui peut tout aussi bien en être la cause qu'en supporter les répercussions.

Ainsi les exemples d'hypoépinéphrie et dysinsulinisme relatés par GOUGEROT et PEYRE (1925) peuvent aussi bien être rapportés, à un échelon supérieur, à une insuffisance associée de la sécrétion d'hormone diabétogène et de la cortico-stimuline; peut-être même avec ce qu'on sait de la sensibilisation à l'adrénaline par les hormones hypophysaires (KEPINOV, 1936) peut-on incriminer exclusivement l'insuffisance de l'hypophyso-hormonémie. On peut raisonner de même en présence des observations de STENSTROM (1926) et d'ODIN, où il s'agit d'hypoglycémies importantes post-puerpérales avec insuffisance thyro-ovarienne associée; sachant l'énorme retentissement de la grossesse sur l'hypophyse, on peut penser qu'à cette occasion l'hypophyso-sécrétion était devenue insuffisante pour contrebalancer l'influence du système langerhansien dont l'hypertrophie fut constatée dans un des deux cas.

De même encore dans les deux cas relatés par PRIBRAM (1928); dans l'un il s'agit d'une femme petite et mal développée (ce qui incite à soupçonner une affection hypophysaire), qui se plaint de faiblesse générale, d'as-

thénie psychique et physique et de vomissements; la glycémie étant à 0,80; dans l'autre il y a des glycémies entre 0,82 et 0,79 chez une femme dont la menstruation est irrégulière; dans les deux cas l'extrait ovarien et la thérapeutique sucrée font remonter les glycémies respectivement à 1,05 et 1,17; on peut dire ici qu'il y a en même temps déficience des fonctions hypophysaires somatotrope et gonadotrope.

b) *Les troubles de la corrélation hypophyso-mésencéphalique* donnent un excellent exemple du retentissement du tuber sur l'hypophyse; la région infundibulo-tubérienne peut être d'ailleurs considérée à la suite de travaux récents, comme une véritable glande à sécrétion interne (neuricrinie) dont on a pu constater l'hyperplasie dans certains cas de diabète insipide et dont on a pu réaliser la greffe causant un syndrome analogue.

Parmi ces troubles, citons une observations de PRIBRAM (1927), relatant un cas d'hibernation; l'auteur l'interprète comme d'origine thyroéogène primitive; en réalité les troubles se présentent comme une cachexie hypophysaire à la suite d'un accouchement, accompagnée d'accès périodiques de sommeil et classée par WILDER comme un cas d'hypoglycémie spontanée hypophysaire; le dernier accès de narcose a duré pendant 7 jours avec hypothermie et bradycardie et s'est terminé par un exitus après coma hypoglycémique.

En 1931, RATHERY a également décrit deux cas d'hypoglycémie spontanée d'origine centrale.

Dans le premier cas, il s'agit d'un homme de 43 ans, qui est amené dans un état comateux avec crises convulsives; la P. L. révèle l'existence d'une hémorragie méningée; le troisième jour, l'état s'étant amélioré on fait une glycémie qui est à 0,54, le cinquième jour elle est à 0,94 et pendant plusieurs semaines on constate une instabilité glycémique avec les chiffres successifs de 0,65, 1,09, 0,86 et 0,90.

Il s'agit bien là d'une hémorragie méningée qui a provoqué l'hypoglycémie par retentissement sur les centres neuro-végétatifs mésocéphaliques.

Dans le second cas, il s'agit d'un diabétique glycosurique et hyperglycémique qui fait un tableau d'hémorragie sous-arachnoïdienne; on lui fait de l'insuline; au bout de 3 jours, on trouve une glycémie à 0,80; le lendemain, l'existence d'un épanchement sanguin intra-rachidien est vérifiée par la P. L.; le surlendemain, la glycémie s'est abaissée à 0,60; pendant huit jours le malade peut supporter un régime très riche en hydrates de carbone sans présenter de glycosurie et sa glycémie ne se relève que lentement.

L'hémorragie méningée semble bien avoir, là aussi, joué un rôle dans ce renversement du métabolisme hydrocarboné.

La même année, MARX et LAUBENTHAL ont publié un cas très intéressant d'une lésion mésocéphalique remontant à la guerre de 1914-1918; il s'agit d'une balle qui a pénétré au milieu du front et qui a causé un état d'hypoglycémie spontanée latente décelé par les auteurs; pour ceux-ci, la cause en serait une lésion infectieuse tardive des centres neuro-végétatifs du cerveau intermédiaire au niveau du trajet suivie par la balle dans le tissu cérébral.

En 1931, MAC GOVERN publie un cas de coma hypoglycémique chez un malade de 44 ans, avec des troubles du système nerveux central végétatif que le sujet attribue à un accident survenu trois ans plus tôt.

En 1933, ZISKIND décrit un autre cas d'hypoglycémie spontanée d'origine centrale au cours d'un syndrome neurologique atypique avec hémiplegie et aphasie.

En 1938, MEYTHALER relate une très belle observation que nous allons résumer aussi succinctement que possible.

Il s'agit d'une paysanne de 44 ans qui entre à la clinique le 18 mars 1937 pour coma hypoglycémique. Dans les antécédents personnels on retrouve que l'enfant était facilement fatiguée et sui-

vait irrégulièrement l'école; elle est réglée à 13 ans et les règles ont été normales jusqu'à un accouchement qui se produit à 22 ans; l'année suivante elle subit une hystérectomie totale pour pyosalpinx double après avortement; les suites opératoires ont été normales. Deux ans avant la date de l'examen débutent des troubles caractérisés par sensation de fatigue, absences : en février 1935, à la suite d'une sensation de fatigue, elle gagne sa chambre et y est retrouvée sans connaissance; depuis, elle présente des absences de mémoire retentissant sur ses qualités ménagères, survenant avec régularité juste avant le repas de midi; les mouvements deviennent alors de plus en plus lents jusqu'à ce qu'elle tombe dans un état de somnolence; les yeux restent le plus souvent grands ouverts; elle ne réagit ni aux appels, ni aux secousses; cet état dure 4 à 5 h., puis la malade s'éveille spontanément et ne garde aucun souvenir de ce qui s'est passé. L'ensemble de ces troubles l'amène à se faire examiner en mai 1935 : aucun signe neurologique et l'on porte le diagnostic de « névrose végétative ». Mais les crises deviennent de plus en plus fréquentes et la ramènent à consulter en septembre 1936 : encore aucun signe neurologique, toutes les réactions humérales sont négatives et l'on porte le diagnostic de « crises végétatives ». Les accès deviennent presque quotidiens, et dans les dernières semaines durent souvent jusqu'à 10 heures; la crise est précédée de phénomènes paresthésiques divers; il y a eu une fois inhibition motrice totale, et une autre fois une incontinence d'urine. C'est alors qu'elle entre dans le service de l'auteur, le 18 mars 1937, en pleine phase de coma profond; sans aucun signe de localisation; T. A. 14/8, la glycémie est alors de 0,80. Le lendemain, vers 11 heures, la malade sort spontanément de son coma et son état s'améliore grandement à la suite du repas de midi; les glycémies dosées le matin, à midi et à 18 heures, sont respectivement de 0,75, 0,60 et 0,55; cette hypoglycémie permanente est améliorée par l'injection de 10 cc. de lévulose à 50 %. Poids : 68 kgs. Le 20 mars 1937, la glycémie dosée toutes les heures jusqu'à midi montre des taux très bas, bien qu'il ne se produise pas de crise.

Le 24 mars 1937, elle n'a pas encore présenté de crises; la glycémie est de 0,65, après ingestion de 100 gr. de pain elle est de 1,05 une heure après et de 0,50 trois heures après.

Le 25 mars 1937, la malade sort avec le diagnostic d'hypoglycémie permanente; on lui conseille de prendre chaque matin, entre 10 et 11 heures, une grande quantité d'eau sucrée et d'avoir toujours sur elle un certain nombre de morceaux de sucre qu'elle ingérera dès qu'elle sentira venir une crise.

La malade est revue le 16 avril 1937 : une nouvelle crise a pu être évitée par l'ingestion d'eau sucrée. Le 29 avril 1937, l'état général est bon grâce à un apport de sucre abondant; la glycémie oscille entre 0,75 et 1,05.

Nouvel examen le 18 juin 1937. Une radio a été faite entre temps qui a pu éliminer l'éventualité d'un adénome pancréatique.

La malade est de plus en plus asthénique et a dû cesser tout travail; le sucre n'agit plus comme auparavant et elle est obligée d'en ingérer de très grandes quantités. Elle présente de nouveau des paresthésies au niveau des doigts et de la plante des pieds. Elle est incapable du moindre effort de concentration. A l'examen on note un état d'euphorie (malgré une parole difficile) contrastant avec un état général malade.

Un nouvel examen somatique est pratiqué le 21 juin 1937 pour éclaircir l'étiologie de l'affection. On note surtout : peau sèche, pigmentée, cheveux gris, légère exophtalmie, thyroïde normale. T. A. 9 1/2-6. Poids 79 kgs, adiposité irrégulièrement répartie, surtout au niveau des hanches et de l'abdomen, tandis que les extrémités sont maigres, ongles cassants. Hyperparesthésie au niveau des extrémités, le reste de l'examen neurologique est négatif, pas de glycosurie.

22 juin. Hyperglycémie provoquée; départ 0,80, au bout d'une heure 1,20, deux heures après 1,70, trois heures après 0,40.

24 juin. Radio de la base du crâne montrant une zone plus ombrée de la selle turcique (dépôt calcaire ?).

On est frappé par une tendance à l'hypothermie (à 36°) par l'hypotension à 9 1/2-6, la forte augmentation de poids (11 kgs en 3 mois) et la forte somnolence.

25 juin. Epreuve de l'adrénaline (0,5 mg. s.-c.) : départ 0,82; 1 heure après montée en flèche à 1,28; 1 h. 30 après, 1,20; 2 heures après, 1,00; 2 h. 1/4 après, 0,80.

26 juin. Epreuve de l'insuline (10 U. I. s.-c.) : départ 0,92; à la 12^e minute, 0,60; oscillations entre 0,90 et 0,70 de la 12^e à la 28^e minute; à la 30^e minute, flèche à 1,05; à la 60^e minute, 0,75 après une série d'oscillations d'amplitude décroissante.

La malade rentre de nouveau chez elle avec le conseil de consommer toutes les deux heures un régime pauvre en glucides mais riche en graisses et légumes et comme médicament du Praeephyson.

Un autre examen, le 9 juillet 1937, montre un gros déficit de la parole; la malade a suivi le régime prescrit et a dû prendre en outre, vers 11 heures, deux cuillerées à soupe d'eau sucrée; un jour, ne les ayant pas prises, elle a fait une crise vers 11 heures et est sortie du coma à midi avec une amnésie complète. La glycémie est à 0,50. Même régime, même traitement.

Autre examen le 20 juillet 1937 : a montré un métabolisme basal à + 6 %, glycémie à 1,10, poids 76 kgs.

Cette observation, que nous avons tenu à transcrire assez longuement, est un magnifique exemple d'hypoglycémie spontanée. Reste à en établir l'étiologie. La radiologie et la clinique s'accordent pour éliminer une affection pancréatique; en particulier l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée donne contrairement aux cas d'adénome pancréatique une forte hyperglycémie avec de grandes oscillations hypoglycémiques; ce fait se rencontre dans les affections hypophysaires et n'est pas en faveur d'une hyperinsulinémie qui ne permettrait pas une telle hyperglycémie. L'épreuve de l'adrénaline est également en faveur d'un hyperinsulinisme secondaire, car en cas d'adénome pancréatique il n'y aurait même pas d'hyperglycémie consécutive. L'épreuve de l'insuline ne renforce pas beaucoup une hyperpancréatie préexistante, les oscillations glycémiques peu importantes qu'elle entraîne prouvent que le mécanisme régulateur surrénal fonctionne. L'hypothyroïdie est éliminée par le M. B. qui est à + 6 %. Reste à envisager le cas de l'hypophyse.

L'adiposité particulière, la somnolence, l'hypothermie, l'hypotension, les acroparesthésies, les troubles de la peau

et des phanères, sont des symptômes d'hypopituitarisme antérieur. La radiographie montre une ombre de la selle turcique, peut-être due à une sclérose hypophysaire. L'épreuve thérapeutique au Praephyson s'est montrée assez efficace. Il faut aussi noter l'influence possible de l'hystérectomie sur le fonctionnement hypophysaire : nous verrons que la Maladie de Simmonds est, dans la majorité des cas, en rapport avec une lésion des ovaires ou une infection puerpérale. Au total il semble bien qu'à bon droit on puisse attribuer suivant l'opinion de l'auteur l'ensemble des symptômes à un hypofonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse, soit directement, soit sous l'action des centres régulateurs mésocéphaliques.

II. — HYPOGLYCÉMIE DUES À UNE NÉOFORMATION HYPOPHYSAIRE.

On peut rencontrer des hypoglycémies aussi bien dans les cas d'hypofonctionnement que dans les cas d'hyperfonctionnement pituitaire; la multiplicité des sécrétions de l'hypophyse et ses relations avec la région infundibulo-tubérienne peuvent facilement expliquer des chiffres de glycémie manifestement opposés à ce qu'on rencontre dans la grande majorité des cas.

1° *Syndromes d'hyperpituitarisme.* — Nous y trouvons essentiellement l'acromégalie et la maladie de Cushing.

a) *Dans l'acromégalie* décrite par Pierre MARIE et due, rappelons-le, à un adénome antérieur éosinophile, on trouve classiquement du diabète. On y rencontre une diminution constante de la tolérance aux hydrates de carbone; le diabète vrai est fréquent (20 à 30 % des cas pour les modernes). Mais le trouble du métabolisme des glucides peut être moins évident et se manifester, soit par de la glycosurie alimentaire, soit par une hypergly-

cémie permanente. Cependant un des cas cités par WILDER, en 1930, semble bien faire exception à cette règle. Il s'agit d'une femme de 56 ans, qui avait depuis trois ans de nombreuses crises hystériformes qui aboutissaient au coma avec convulsions jacksoniennes. Au cours des crises on trouva des glycémies de 0,45 et de 0,60; le sucre fit disparaître les crises. C'était une malade obèse, présentant des signes acromégamiques frustes; la selle turcique était élargie et ses parois amincies. L'injection d'adrénaline, de thyroxine, de pituitrine enrayait les crises, alors que l'extrait hypophysaire antérieur n'avait aucune action et faisait même baisser la glycémie. Cet effet paradoxal de l'extrait lobaire antérieur met en évidence un bouleversement total des fonctions métaboliques de l'hypophyse et est difficile à expliquer; il n'en reste pas moins que ce syndrome acromégaloïde s'accompagnait d'une hypoglycémie importante, peut-être due à un hypersécrétion de pancréato-stimuline, alors que les cas de diabète acromégamique dépendent d'une hypersécrétion d'hormone diabétogène.

b) *Dans la Maladie de Cushing*, dont l'individualité clinique est aujourd'hui discutée et qui était due pour cet auteur à un adénome basophile, on a un déséquilibre important de la régulation glycémique. Le plus souvent, la glycémie à jeun est normale; l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée donne une courbe qui monte plus haut que chez les sujets normaux et qui se prolonge plus longtemps: l'épreuve de l'hypoglycémie insulinique donne une réaction exagérée (dans un cas de HILDEBRAND, la glycémie passait de 1,11 à 0,62 après 15 U. d'insuline). Il ne nous a pas été possible de trouver mention dans la littérature d'une hypoglycémie spontanée coïncidant avec une maladie de Cushing reconnue cliniquement et anatomiquement.

2° *Syndrome d'hypopituitarisme*. — Le syndrome adipo-génital de Babiński-Frohlich avec adénome chromo-

phobe n'a plus lui aussi d'individualité anatomique bien nette. On a en effet tendance à le dissocier pour rapporter l'adipose à une lésion tubérienne et l'atrophie génitale à une lésion hypophysaire. Quoi qu'il en soit l'épreuve du seuil de tolérance aux hydrates de carbone montre une élévation considérable, de sorte que les sujets peuvent prendre une quantité très forte de glucose ou de lévulose sans qu'il apparaisse de glycosurie; l'association de glycosurie au syndrome adiposo-génital permet même d'affirmer que celui-ci est d'origine infundibulaire. A un degré de plus cette augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone se transforme en tendance à l'hypoglycémie. SENDRAIL (1927) mentionne déjà l'existence d'hypoglycémie au cours de syndromes adiposo-génitaux. SNAPPER et VAN CREFELD (1928) publient l'observation d'une hypoglycémie à 0,30 et 0,46 chez un enfant de 7 ans atteint de dystrophie adiposo-génitale. C'est ce que l'on retrouve dans l'observation de GUILLAIN et DECOURT (1929), où il s'agit d'un jeune malade mesurant 1 m. 37 et pesant 49 kgs, atteint de syndrome adiposo-génital avec une glycémie à 0,70. On trouve un cas analogue chez un malade de 15 ans dans une publication de POROT (1935) et deux cas semblables sont décrits la même année par GIAUNI (syndrome adiposo-génital avec arrêt de la croissance depuis l'âge de 6 ans). EISCHBACH (1938) rapporte également un cas d'hypoglycémie spontanée avec syndrome adiposo-génital chez l'enfant; il trouve une glycémie à 0,72 avec hypersensibilité à l'insuline; la radiothérapie de la selle turcique n'apporte pas d'amélioration. Notons encore que d'après LEREBoullet, la syphilis peut entraîner un syndrome adiposo-génital avec participation surtout infundibulo-tubérienne et qui peut tirer une amélioration du traitement spécifique. Mais le cas classique de GUILLAIN et DECOURT était en rapport avec une tumeur de la poche de Rathke, ce qui nous conduit à envisager les lésions destructives de l'hypophyse, indépendamment des syndromes cliniques qui en résultent.

III. — HYPOGLYCÉMIES RÉSULTANT D'UNE DESTRUCTION HYPOPHYSAIRE.

Nous envisagerons successivement dans ce paragraphe les tumeurs hypophysaires, les lésions vasculaires de l'hypophyse, les atrophies hypophysaires toxiques ou infectieuses et enfin les atrophies hypophysaires avec coma hypoglycémique en relation avec certains états de dénutrition.

1° *Tumeurs de la région sellaire.*

C'est au cours des tumeurs de la région hypophysaire que les neuro-chirurgiens dépistent les plus beaux cas d'hypoglycémie spontanée. Rappelons que l'observation princeps de CUSHING porte sur une tumeur hypophysaire avec dyspituitarisme tendance au gigantisme, augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone et glycémie à 0,39, qui n'atteignit que 0,40 et 0,73 après ingestion de 300 gr. de lévulose. Un des cas rapportés par WILDER paraît entrer dans cette catégorie. Il s'agit d'une femme de 35 ans qui, après avoir présenté des paresthésies diverses, tombait dans le coma de temps à autre; elle restait alors assez longtemps dans un état comparable à l'hibernation et avait des troubles de la parole. Au cours du coma, elle était immobile, les yeux fixes, et présentait un signe de Babinski bilatéral. Elle fut d'abord traitée comme une psychopathe, mais au cours d'une crise on constata une glycémie à 0,20; on fit alors une injection de sucre qui coupa la crise qui persistait depuis plusieurs jours. On observait chez cette malade des signes de déficit hypophysaire : elle était obèse et la selle turcique était élargie. L'injection de pituitrine augmenta la diurèse, ce qui pour certains auteurs est un signe de lésions hypophysaires.

FRAZIER rapporte une hypoglycémie de 0,51 dans une

tumeur du lobe antérieur de l'hypophyse, ne donnant aucune manifestation clinique d'hypoglycémie.

Un cas de tumeur de la région sellaire, opérée par DE MARTEL et GUILLAUME (1931), est non moins intéressant; il s'agissait d'un syndrome de compression chiasmatique ayant entraîné une cécité complète du côté droit et une diminution très importante de l'acuité visuelle du côté gauche; le M. B. était de — 30 %, la glycémie à 0,30 sans aucune manifestation clinique; à l'intervention il s'agissait d'un volumineux adénome à cellules chromophobes dont la majeure partie avait subi la désintégration par nécrose hémorragique et qui se comportait comme un pseudo-kyste; l'ablation est suivie de guérison avec retour à une acuité visuelle normale.

Un syndrome encore plus complexe, mais dont l'origine est identique, est rapporté par FOLEY, SNELLE et CRAIG (1939).

Il s'agit d'un homme de 28 ans, qui entre à la clinique Mayo pour un syndrome douloureux abdominal ayant débuté un an auparavant et dont l'évolution progressive avait entraîné une anorexie totale, à tel point que l'odeur ou la vue même de la nourriture lui donnaient des nausées. Mesurant 1 m. 72 et pesant 63 kg. 5, il est asthénique et léthargique et se trouve dans un état d'amaigrissement manifeste avec diminution du tonus musculaire; l'aspect est eunuchoïde, la T. A. à 11/7, la glycémie à 0,43. La semaine suivante elle est passée à 0,60 après une dose quotidienne de un litre de sérum glucosé à 10 %, et malgré cela le malade ne présente aucun symptôme subjectif ou objectif d'hypoglycémie; au cours de son séjour à la clinique, qui dura un mois, les glycémies mesurées tous les deux jours et parfois même deux fois par jour sont en moyenne de 0,40 à 0,50, nullement influencées par le breakfast, le chiffre le plus bas est de 0,30 et le plus élevé de 0,65; le jour de l'intervention, au cours de laquelle il y a eu transfusion, injection de 900 cc. de glucose à 10 % et de 10 cc. de cortine, la glycémie s'est maintenue à 0,45. En présence de cette hypoglycémie inexpiquée et de cet aspect eunuchoïde, les auteurs suspectent un dyspi-

tuitarisme. La radiographie montre un élargissement de la selle turcique avec effacement des clinoides postérieures. L'examen des champs visuels montre une hémianopsie bitemporale, alors que le malade n'accusait spontanément aucun trouble visuel. La phosphorémie est à 13 mg. par litre; cet abaissement important cadre bien avec une trouble permanent du métabolisme des sucres.

Le M. B. fait deux fois, à sept jours d'intervalle, donne les chiffres de — 23 et — 25 %. D'autre part, le tubage après histamine et l'examen radiologique de l'estomac confirment l'existence d'un ulcère duodénal. Les tentatives thérapeutiques par l'extrait pituitaire donnent des résultats négatifs; de même l'adrénaline remonte la tension maxima de deux points, mais la glycémie de 0,38 ne passe qu'à 0,62. Le quinzième jour l'après l'admission, est réalisée l'ablation partielle d'un énorme adénome hypophysaire qui comprimait le chiasma et le 3^e ventricule; la structure étant vésiculaire on en retire par ponction 10 cc. de liquide jaunâtre, on enlève la portion supérieure, en laissant le reste de la cure à la radiothérapie. Histologiquement il s'agit là aussi d'un adénome chromophile. Les suites opératoires sont normales; pendant les trois premiers jours on injecte quotidiennement 5 cc. de cortine I-V et 5 à 20 cc. d'extrait surrénal I-M. et l'on soumet le malade à un régime hypercarboné, mais celui-ci est mal toléré et provoque des vomissements au bout de trois jours; ces soins n'ont aucun effet apparent sur l'état général et sur la glycémie.

Le malade sort le 25 janvier. Il meurt deux mois plus tard par épuisement et cachexie (on n'a pu obtenir d'autres détails).

Cette observation a la valeur d'une hypophysectomie antérieure expérimentale, car elle vérifie toutes les notions acquises jusqu'ici sur le fonctionnement de l'antéhypophyse; d'après les auteurs, en effet, on peut attribuer l'hypoglycémie à la suppression de l'hormone diabétogène, la cachexie à la carence en hormones contrôlant le métabolisme général, l'atrophie génitale à l'absence des gonadostimulines, la diminution du M. B. à la disparition des thyroostimulines; l'ulcère duodénal lui-même avec ses symptômes d'une sévérité inhabituelle peut être

rapproché des ulcères peptiques qui accompagnent parfois les lésions du troisième ventricule. Et surtout le taux anormalement bas de la glycémie sans aucun symptôme clinique de glycopénie est bien caractéristique de ces hypoglycémies spontanées chroniques; on a noté ici un abaissement jusqu'à 0,30 et les réponses à l'injection de glucose et d'adrénaline aussi bien qu'au régime hyperglucidique montrent qu'il y a là un dérèglement complet du mécanisme glyco-régulateur; à tel point qu'on est en droit de se demander si la compression du tuber par la tumeur ne vient pas aggraver définitivement les troubles de la glyco-régulation en détruisant purement et simplement les centres neuro-végétatifs.

2° Lésions vasculaires de l'hypophyse.

Nous rapportons ici un cas récent publié par KOTTE et VANDERHAHE (1940), qui a la valeur d'une épreuve de pathologie expérimentale et confirme totalement chez l'homme les expériences de HOUSSAY sur l'animal.

Il s'agit d'un homme de 40 ans, présentant depuis cinq ans un diabète important, mais pour lequel l'insulinothérapie n'avait pas été nécessaire. Il entre à la clinique dans un état subcomateux, sans signe de localisation. On fait aussitôt une glycémie et une réserve alcaline, mais par suite d'une erreur de transmission les résultats ne seront connus que plus tard; ils sont respectivement de 0,31 et de 58 vol %, alors que l'urée est à 0,19; il meurt 8 heures après son entrée, la glycémie étant alors de 0,20. A l'autopsie, à part des lésions de tuberculose pulmonaire ancienne, on a la surprise de ne rien trouver qui puisse expliquer cette mort brusque; une investigation plus serrée montre un infarctus rouge détruisant la presque totalité du lobe antérieur de l'hypophyse, à l'exception d'une toute petite partie périphérique en forme de croissant; les clichés produits par les auteurs ne permettent aucun doute au sujet de cette interprétation. L'origine de cet infarctus est demeurée indéterminée. Le fait sur lequel insistent les auteurs est cet état

d'hypoglycémie extrême n'entraînant absolument aucun phénomène convulsif.

La pathogénie de l'hypoglycémie s'éclaircit parfaitement à la lumière des connaissances actuelles sur la physiologie de l'hypophyse : la brusque suppression de l'hormone diabétogène, jusque là sécrétée en excès, a déterminé un hyperfonctionnement démesuré du mécanisme antagoniste qui était déjà très décalé dans le sens de l'hypoglycémie.

Les mêmes auteurs rapprochent ce cas de celui publié par CHABANIER. (1936), où l'hypophysectomie a eu une action curative dans un diabète sévère; les chiffres sont en effet assez éloquentes : avant l'intervention, 4 gr. de glycémie (avec 150 à 170 U. d'insuline et 80 gr. de glucides), après l'intervention, 0,75 à 2 gr. 20' et amélioration du diabète; malheureusement, l'intervention réactiva une tuberculose pulmonaire ancienne et le malade mourut cinq mois plus tard.

3° *Atrophie hypophysaire* (Maladie de Simmonds).

Nous groupons dans cette rubrique tous les cas de syndromes cliniques correspondants à celui décrit par SIMMONDS en 1914 et désignés sous le nom de cachexie hypophysaire. Disons de suite que sur les quarante résultats d'autopsies relevés par MAY et ROBERT, il n'y a que 25 atrophies du lobe antérieur, le reste est constitué par des lésions variées (gommes, adénomes, kystes, tuberculose, microinfection, embolie ou thrombose). Dans d'autres cas on a trouvé des lésions tubériennes ou infundibulo-tubériennes post-encéphalitiques. Parfois encore l'examen anatomique est négatif en ce qui concerne l'hypophyse et la région infundibulo-tubérienne (DE GENNES, DELARUE et ROGÉ, 1936).

Quoi qu'il en soit, les troubles du métabolisme des glucides sont constants dans le syndrome de cachexie

hypophysaire où la glycémie est presque constamment abaissée; et dès 1933, KYLIN insiste sur la fréquence des cas d'hypoglycémie spontanée au cours de la maladie de Simmonds. Nous empruntons les lignes suivantes au travail de ROBERT (1936). « Sur 17 mesures pratiquées à jeun, 13 se sont montrées inférieures aux chiffres normaux, au delà d'une marge de 10 % d'erreur ou de variation accidentelles. La valeur moyenne était de 0 gr. 70 par litre et la plus basse de 0,50. » Ajoutons-y un cas récent qui fait l'objet d'une thèse de CORTEEL (1939), avec une glycémie à 0,80 au début de l'évolution du syndrome. « Ce symptôme a été découvert fortuitement. Les premiers cas de cette « cachexie endogène » dont les médecins ne trouvaient pas de cause organique, leur ont suggéré une cure d'engraissement à l'insuline; celle-ci, pratiquée sur des sujets hypoglycémiques, a instantanément provoqué des accidents d'intolérance. Une étude approfondie a d'ailleurs montré que les troubles du métabolisme des hydrates de carbone dans la maladie de Simmonds étaient particulièrement complexes et qu'il existe une véritable labilité de la fonction insulaire du pancréas. » Il y a une sensibilité exagérée à tous les hypoglycémifiants (insuline, phloridzine), par contre, la tolérance aux hydrates de carbone est souvent en contradiction apparente avec le taux de la glycémie; c'est ce que montrent STEINITZ et THAU (1932) dans un article rapporté par ROBERT; sur cinq cas de cachexie hypophysaire, ils trouvent successivement :

— Hypoglycémie, diminution de la tolérance aux H. de C., efficacité de l'insuline;

— Hypoglycémie, diminution de la tolérance aux H. de C., intolérance à l'insuline, qui pourtant était efficace;

— Hypoglycémie, tolérance augmentée aux H. de C., intolérance à l'insuline qui était efficace;

— Hypoglycémie, tolérance augmentée aux H. de C., intolérance à l'insuline;

— Glycémie normale, tolérance diminuée, intolérance à l'insuline.

Ces résultats ne peuvent qu'inciter à une extrême prudence dans l'emploi de l'insuline.

L'étude des lésions anatomiques nous permettra de mieux comprendre encore la raison d'un trouble humoral aussi constant. Nous insisterons d'autant plus sur cet aspect de la question, qu'il nous permettra ultérieurement de le rapprocher des « comas hypoglycémiques avec atrophie hypophysaire » décrits par LHERMITTE et SIGWALD. Voilà la description de ROBERT :

« La nature de la lésion hypophysaire est indifférente, ce qui importe c'est qu'elle soit assez profonde pour détruire fonctionnellement la glande... Pourtant, parmi les diverses lésions qui ont été décrites, l'une d'elles est particulièrement fréquente, c'est l'atrophie simple de la glande. Extérieurement, cette lésion se traduit par la dureté et la diminution du poids de l'organe (0,10 à 0,40 au lieu de 0,60). Microscopiquement son aspect est tellement typique qu'il a inspiré à tous les auteurs à peu près les mêmes termes descriptifs. Nous les emprunterons à l'observation de GRAUBNER : « L'examen microscopique montre l'absence de modification de l'infundibulum et du lobe postérieur; par contre, la *pars intermedia* est intéressée par le processus qui a touché le lobe antérieur. La capsule de l'hypophyse est fortement épaissie; elle est faite d'un tissu conjonctif pauvre en noyaux. De cette capsule se détache vers l'intérieur du lobe antérieur un système de travées de tissu conjonctif. Ces travées murent de nombreux îlots de cellules glandulaires. L'épaisseur des travées correspond environ au diamètre des îlots cellulaires. A certains endroits les travées deviennent progressivement plus minces et ne se différencient plus que très peu de l'interstice normal. Les cellules parenchymateuses elles-mêmes sont petites et atrophiques. Dans la préparation de VAN GISON, on ne trouve que deux genres de cellules : 1° les cellules avec noyaux petits,

arrondis, riches en chromatine et avec protoplasma jaunâtre; 2° des cellules avec un noyau plus grand, assez pâle, pauvre en chromatine. Les colorations avec l'éosine indiquent un protoplasma éosinophile. On reconnaît également des cellules basophiles, bien qu'il y en ait beaucoup moins, semble-t-il ». Au point de vue des prédominances cellulaires, les descriptions varient, l'atrophie suivant les différents auteurs prédominant tantôt sur les éosinophiles, tantôt sur les basophiles. »

Telles sont les lésions de l'hypophyse au cours de la maladie de Simmonds; elles sont primitives et entraînent les importants troubles du métabolisme qui se traduisent par une cachexie, dont l'évolution est inexorable, bien que la thérapeutique par l'extrait pituitaire antérieur semble permettre un certain espoir (CORTEEL). Mais il existe des formes beaucoup moins tranchées d'insuffisance hypophysaire antérieure déterminant un syndrome décrit par BICKEL sous le nom de *maigreur hypophysaire*. Il s'agit souvent de cas de maigreur dans lesquels l'insuline est mal supportée : c'est ainsi que LUCKE (1932) a rapporté l'observation d'une femme de 55 kgs qui, après avortement suivi d'infection, a fait une perte progressive de poids; l'insuline provoquait de l'hypoglycémie, d'ailleurs la glycémie à jeun était à 0,85; l'administration d'ante-hypophyse fit reprendre du poids et remonter la glycémie.

Beaucoup moins nets encore sont les cas d'*anorexie mentale*; ceux-ci ont, au contraire, un point de départ d'origine psychique ; le début se traduit par l'anorexie et la réduction progressive de l'alimentation conditionne l'amaigrissement; il s'ensuit d'importants désordres organiques dus à la dénutrition qui peuvent aboutir à des glycémies assez basses dans les cas extrêmes. LAIGNEL-LAVASTINE, dans la thèse de son élève DUBOIS (1939), met au point la question des rapports avec l'hypophyse dans

les conclusions suivantes : « I. Tous les cas d'anorexie mentale ne peuvent être ramenés à l'existence d'un syndrome hypophysaire. II. L'existence d'une étiologie organique hypophysaire est généralement déduite par les auteurs du fait de la régression des phénomènes pathologiques devant la médication hypophysaire. III. Dans l'anorexie mentale idiopathique, à base essentiellement psychiatrique, la médication hypophysaire seule n'a aucune action. IV. Le seul traitement rationnel consiste dans une cure d'isolement, accompagné d'un traitement rééducatif de l'appétit, d'une cure de réalimentation progressive et surveillée. V. Un traitement psychothérapique ultérieur s'avère fréquemment indispensable pour obtenir un équilibre définitif de l'état mental de ces malades. »

PAGNIEZ, dans un article publié la même année, conclut également qu'il s'agit là d'un syndrome clinique n'ayant aucun rapport direct avec l'hypophyse. Il n'en est pas moins vrai que dans les cas extrêmes l'anorexie mentale présente avec la cachexie hypophysaire de grandes analogies cliniques.

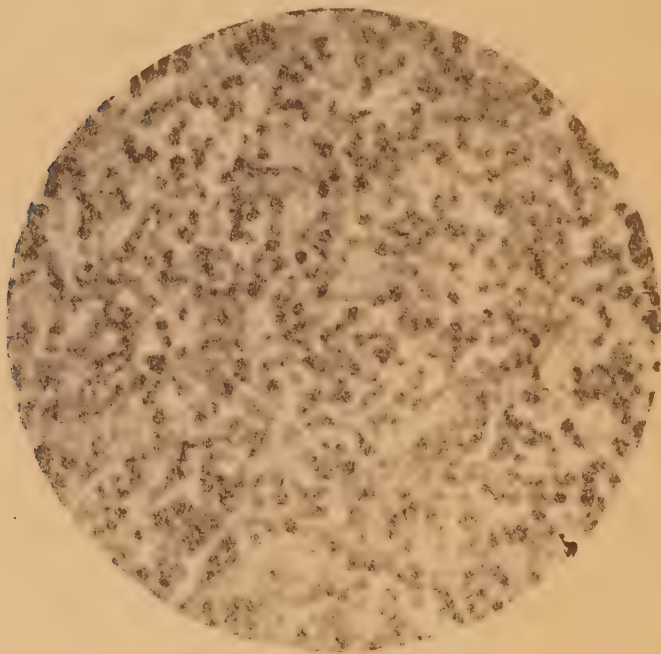
Nous n'avons effleuré cette question que pour nous permettre de l'éliminer plus tard, lorsque nous passerons en revue les problèmes pathogéniques que posent les cas d'atrophie hypophysaire avec hypoglycémie et coma décrits par MM. LHERMITTE et SIGWALD.

4° Atrophie hypophysaire avec coma hypoglycémique ; essai pathogénique.

Nous rapporterons tout d'abord les deux observations suivies de vérification anatomique publiées par MM. LHERMITTE et SIGWALD.

M. W..., âgé de 76 ans, était hospitalisé depuis 1937. Entre juin 1941 et janvier 1942, a été atteint d'œdèmes des membres inférieurs sans insuffisance cardiaque ni rénale : d'origine caren-

tielle probable, ces œdèmes s'associaient à une bradycardie à 50. Le 18 mars 1942, à 17 heures, donc avant le repas du soir, le malade est pris d'un grand malaise avec asthénie profonde. Transporté à l'infirmerie, on constate une hypothermie à 36° ; le lendemain ma-



Partie glandulaire de l'hypophyse.

Disparition des cellules basophiles et acidophiles. Sclérose discrète.
(Paraffine. Hématoxyline-Eosine-Safran). Cas Wih...

(Cl. du Laboratoire de Micrographie de l'Institut du Cancer)

tin, après une nuit calme, apparaît un spasme du bras droit suivi de la perte de la conscience. La respiration devient bruyante, le coma est complet. Les membres en résolution hypotonique ne sont pas agités de mouvements. Babinski bilatéral. Stertor.

Une recherche trois fois répétée de la glycémie décèle un taux de 0,10. Trois heures après, le coma s'approfondit encore, aucune

excitation n'est perçue. Hypotonie des membres supérieurs, ébauche de contracture des membres inférieurs, signe de Kernig positif, pas de raideur de la nuque. Réflexes rotuliens, achilléens abolis, extension bilatérale de l'orteil. Pupilles en myosis serré; suppression du premier temps de la déglutition.

Pouls 36. Respiration 18. T. A. 13-7.

Mort une heure plus tard sans convulsions, malgré la thérapeutique sucrée et l'adrénaline.

Examen nécropsique. — Aucune altération cérébrale. Aucune lésion viscérale importante. Seule, l'étude des endocrines mérite d'être rapportée.

Pancréas : Intact; îlots de Langerhans normaux, non hypertrophiés.

Hypophyse : Partie glandulaire déprimée, excavée à sa partie supérieure, contrastant avec le volume de la partie nerveuse. Histologiquement, celle-ci paraît intacte, mais la pars glandularis se montre dépourvue des cellules chromophiles, oxyphiles et basophiles; les seuls éléments restant sont strictement chromophobes et réduits à un noyau serti d'une mince bande de protoplasma. Épaississement du stroma conjonctif, et la glande est traversée de faisceaux collagènes. De place en place, îlots de substance colloïde, en dehors de la zone intermédiaire. La pars intermedia offre, elle aussi, en abondance des blocs colloïdes ortho ou métachromatiques.

Surrénales : Hypertrophie de la médullaire.

Hyperspongioscytose dans les zones glomérulaire et fasciculée avec quelques îlots adénomateux corticaux.

II.. — M. Tell..., âgé de 69 ans, est trouvé le matin du 3 avril inerte dans son lit, ne répondant à aucune question, ni à aucune stimulation, les lèvres sont semées d'un peu d'écume.

A l'examen, le malade présente un état évident d'amaigrissement et de misère physiologique, la peau est bronzée comme chez les vagabonds. Le coma est absolu; toute la musculature se trouve en état de contracture très accusée, qui permet cependant de constater l'intégrité des réflexes tendineux. Extension de l'orteil à droite; pupilles réagissant à la lumière.

Pouls 80, respiration 36 régulier, T. A. 15-8.

Une heure plus tard, les contractures ont cédé, les membres sont en résolution, surtout à droite où le signe de Babinski est très accusé. Réflexes cornéens abolis. Coma profond, résistant à toutes



Partie glandulaire de l'hypophyse.

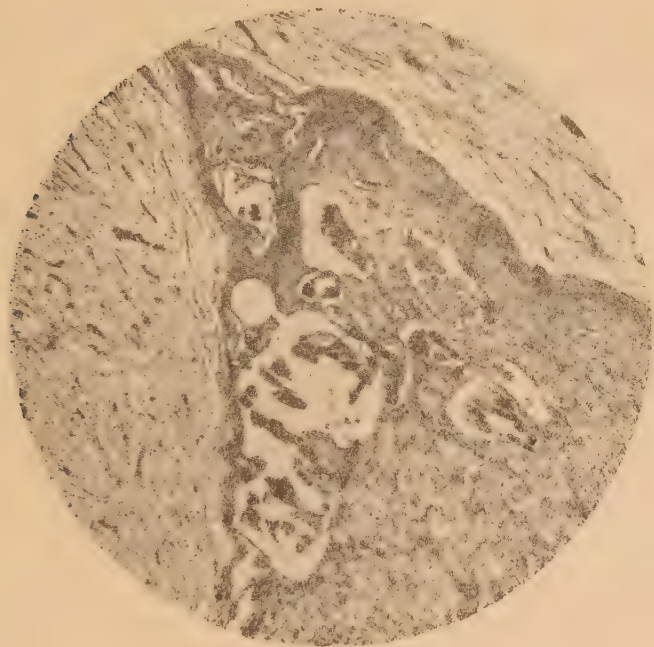
Disparition des éléments glandulaires chromophiles. Infiltration de substance colloïde parmi les travées de cellules chromophobes.
(Paraffine. Eosine-Hématoxyline) Cas Tel...

(Cl. du Laboratoire de Micrographie de l'Institut du Cancer)

les stimulations. On pratique immédiatement une injection de 80 cc. de sérum glucosé dans la veine; aussitôt après, le visage se recoloré, la respiration s'amplifie et les mouvements respiratoires s'accompagnent d'un mouvement syncinétique d'élévation rythmée des deux bras. Sans avoir repris conscience, le malade succomba une heure après. Le taux de la glycémie ne dépassait pas 0,23.

Examen nécropsique. — Comme dans le cas précédent, il n'y a aucune lésion cérébrale ni viscérale digne d'être notée. Le pancréas lui-même est normal au point de vue histologique.

Hypophyse. — Petite excavée au niveau de la partie glandulaire qui est très réduite. Ilôts de sclérose centrale avec développement



Coupe montrant la pars intermedia encadrée à droite par la pars glandularis et à gauche par le lobe nerveux. Noter la dilatation énorme des vésicules colloïdes.

Méthode de MALLORY modifiée). Cas Tell...

(Cl. du Laboratoire de Micrographie de l'Institut du Cancer)

important du stroma conjonctif qui forme des bandes épaisses. Vésicules colloïdes importantes et nombreuses; on en trouve quelques îlots dans le centre même de la glande. Rareté des cellules adicophiles et basophiles; très nombreuses cellules chromophobes dont le volume est très réduit.

La pars intermédia présente de nombreuses vésicules colloïdes.

La pars nervosa est normale.

Surrénale : Adénome cortical avec réaction spongiocytaire diffuse.

Médullaire épaisse et normale.

Les auteurs ajoutent à ces deux cas un troisième, qui ne s'accompagne pas d'exitus, mais dont le tableau clinique est absolument superposable aux précédents.

III. — M. Lerm..., âgé de 46 ans, est frappé d'ictus avec perte de la conscience dans la cour de l'hôpital, à midi, alors qu'il avait pris son repas à 11 heures.

Examiné aussitôt, le patient est plongé dans le coma le plus complet et toutes les stimulations demeurent sans effet. Contracture intense des membres supérieurs. Réflexes tendineux normaux, réflexe plantaire en flexion bilatérale. Pupilles en myosis serré.

Température 37°7. Pouls 40. Glycémie 0,33.

Une injection intraveineuse de sérum glucosé à 30 % est pratiquée en même temps que l'on donne par la bouche 100 gr. de sirop de sucre et que l'on pratique des injections sous-cutanées de sérum sucré et d'adrénaline.

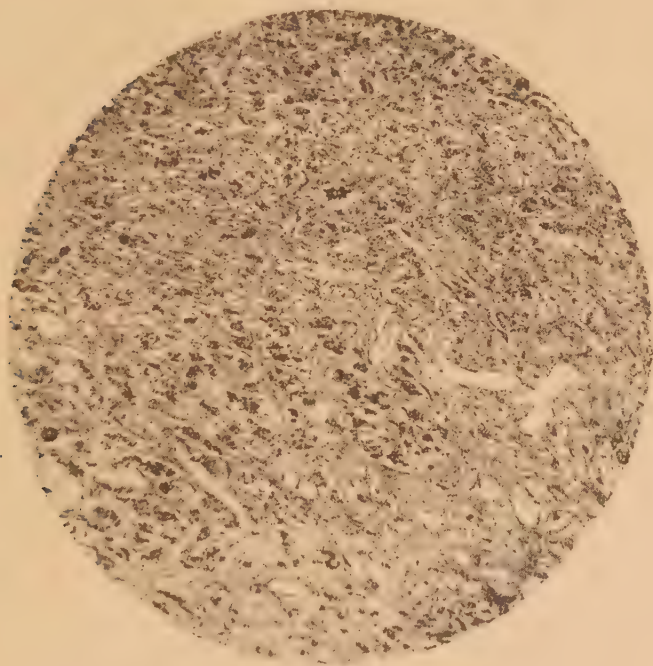
Neuf heures plus tard, le coma se dissipe, la température demeurant à 38°5; nuit agitée. Le lendemain, glycémie à 0,87. Le malade reçoit pendant plusieurs jours 50 gr. de sirop de sucre et sort guéri le huitième jour, la glycémie se maintenant à 0,85.

A ces observations, qui sont les premières en date, nous pouvons ajouter quelques études anatomo-cliniques absolument superposables, que nous avons pu faire dans le service de notre Maître, le Professeur LHERMITTE.

IV. — M. Ler..., âgé de 57 ans, pesant 59 kgs, jusque là valide, est admis à l'infirmerie le 3 octobre 1942, pour un état subcomateux survenu au cours de la nuit. A l'examen, le malade est inerte, en attitude de résolution musculaire, ne répondant à aucune excitation extérieure. La température est à 38°, la respiration a un caractère périodique.

Il existe une contracture des membres supérieurs et inférieurs. Les réflexes tendineux sont faibles, les cutanés plantaires en extension bilatérale. Pupilles en myosis surtout à droite.

Le reste de l'examen viscéral est normal.



Coupe d'hypophyse dans sa portion glandulaire

Tissu de sclérose collagène infiltrant toute la glande dont les cellules ne sont plus représentées que par une seule variété : les cellules chromophobes.

(Paraffine. Eosine-Hématoxyline) cas Ler...

(Cl. du Laboratoire de Micrographie de l'Institut du Cancer)

Devant ce tableau on pense à un coma toxique : la glycémie est à 0,91, l'urée à 0,60.

Malgré la thérapeutique glucosée et l'adrénaline, la glycémie s'abaisse à 0,73, le 5 octobre, à 10 heures, et la mort survient quatre

heures plus tard : après une reprise transitoire de la conscience, le malade s'est enfoncé dans un coma encore plus profond.

Examen nécropsique. — A part une congestion passive du poumon, on ne trouve rien qui mérite d'être rapporté.

Pancréas cadavérique.

Hypophyse excavée, aplatie. Pars nervosa normale. Pars glandularis : sclérose diffuse. Vésicules colloïdes nombreuses et volumineuses. Assez nombreuses cellules basophiles et peu de cellules acidophiles. Les cellules acidophiles qui existent présentent des vacuoles en petit nombre et se groupent en amas. Cellules chromophobes assez abondantes.

Surrénale. — Substance médullaire très développée. Pas de sclérose. Dans la corticale, hyperspongiocytose glomérulaire et fasciculée.

V. — M. Teil..., âgé de 79 ans, pesant 59 kgs, entre l'infirmerie le 9 octobre 1942 pour chute dans la rue avec léger ictus suivi d'une rémission passagère.

Vers 11 heures du matin (avant le repas) apparaissent des troubles psychiques à évolution très rapide constitués par un état confusionnel important (ne reconnaît pas l'entourage) de la désorientation, une forte agitation psycho-motrice.

Les réflexes tendineux sont faibles avec contro-latéral à gauche, les cutanés plantaires sont en flexion. Les pupilles sont en myosis. Hypothermie à 36°5.

La glycémie aussitôt recherchée est à 0,51.

Malgré l'administration de sérum glucosé hypertonique intraveineux et d'adrénaline, le malade entre peu à peu dans le coma, celui-ci est complet à 13 heures et la mort survient à 14 h. 30.

Examen nécropsique. — Foyers de broncho-pneumonie bilatérale aux bases. Rien d'autre à signaler.

Pancréas cadavérique. Sclérose partielle assez marquée avec intégrité relative des îlots de Langerhans.

Hypophyse aplatie. Partie postérieure normale. La partie glandulaire contient presque exclusivement des cellules chromophobes,

pas de sclérose importante; les cellules acidophiles sont d'une extrême rareté et sont quelquefois en dégénérescence vacuolaire. Les vésicules colloïdes sont abondantes dans la pars intermedia et se retrouvent avec une taille importante dans la glande elle-même.

Surrénales. — Médullaire normale.

Pas d'adénome cortical mais hyperspongioscytose glomérulaire fasciculée et réticulée.

VI. — M. Car..., âgé de 44 ans, pesant 59 kgs, est entré directement à l'infirmerie, le 25 octobre 1942, venant de l'extérieur et admis à l'Hospice pour défaillance cardiaque. Il paraît très amaigri, un peu cyanosé; vers 15 heures, il entre progressivement dans le coma; l'interne de garde, appelé, le trouve en état de résolution musculaire, ne répondant qu'aux excitations très fortes, absolument inconscient. L'examen neurologique ne montre rien d'anormal. Les pupilles sont légèrement en myosis. Le pouls est à 88, petit, le cœur sourd, la T. A. à 11-7. Instruit par les expériences précédentes, on prélève du sang pour le dosage de la glycémie et l'on pratique aussitôt après une injection intraveineuse de 30 cc. de sérum glucosé à 30 %, en même temps qu'on injecte dans les masses musculaires de la cuisse 1/2 milligr. d'adrénaline. La glycémie était à 0,35. Malgré les soins reçus, le malade meurt à 20 heures sans avoir repris connaissance.

Examen nécropsique. — Foie et rate cardiaques, congestion passive aux deux bases, cœur petit, cavités dilatées remplies de sang coagulé; myocarde mou et friable, épaissement des valvules mitrale et aortique, aorte athéromateuse.

Pancréas cadavérique, aspect normal.

Hypophyse atrophiée. Pars nervosa normale.

Dans la pars intermedia, vésicules colloïdes nombreuses et importantes.

La pars glandularis est le siège d'une sclérose modérée. Les cellules hypophysaires ont un aspect normal, mais il y a davantage de cellules chromophobes que de cellules chromophiles, parmi celles-ci diminution relative des acidophiles, les basophiles sont en nombre normal.

Surrénales. — La médullaire est extrêmement développée. Hyperspongiocytose de la zone fasciculée, un peu de spongiocytose dans la zone réticulée et dans la zone glomérulaire.

VII. — Mme B..., âgée de 75 ans, pesant 44 kgs, est entrée à l'infirmerie le 10 mars 1943. Depuis quelque temps, elle se sentait fatiguée, asthénisée et souffrait de bronchite chronique. On l'envoie donc faire un court séjour de repos à l'infirmerie. A l'examen, on trouve quelques râles humides aux deux bases. On la traite d'une façon tout à fait classique.

Le 11 mars, au matin, on la trouve dans son lit, immobile, ne répondant que difficilement aux excitations extérieures. Les réflexes tendineux rotuliens et achilléens sont normaux, égaux et symétriques. Signe de Babinski bilatéral. Pupilles en myosis. Pas de modification des symptômes pulmonaires. La glycémie est à 0,72.

Malgré la thérapeutique sucrée et adrénalinée, répétée au cours de la journée, l'état comateux s'accroît de plus en plus et le décès survient dans la nuit, à 2 heures.

Examen nécropsique. — Symphyse pleurale bilatérale. Excavation entre les lobes supérieur et moyen droits, à parois nécrobiotiques, d'un diamètre de 4 cm. Nodules de broncho-pneumonie aux deux bases, de taille moyenne. Ulcère duodénal chronique, guéri.

Pancréas cadavérique.

Hypophyse postérieure normale. la pars intermedia renferme de très nombreuses vésicules colloïdes. La pars glandularis est excavée, le stroma est épaissi dans son ensemble. Les cellules hypophysaires sont diminuées de nombre et de volume. Un grand nombre de cellules n'ont plus de protoplasme. Cellules chromophobes très nombreuses, presque réduites aux noyaux. Les éosinophiles sont petites, en dégénérescence vacuolaire; très peu de cellules basophiles.

Surrénales. — Hyperspongiocytose de la glomérulaire, de la fasciculée et de la réticulée; de place en place, travées contenant des cellules sombres non vacuolaires. Médullaire peu développée.

VIII. — M. M..., âgé de 83 ans, pesant 53 kgs et mesurant 1 m. 71, est passé à l'infirmerie le 3 mai 1943 parce qu'il a été trouvé le matin, dans son lit, dans un état subcomateux.

Ce malade présente un grand amaigrissement avec d'importants œdèmes des membres inférieurs. Il présente un état marqué d'obnubilation intellectuelle : on n'arrive à lui faire dire quelques mots que très difficilement. Mouvements spontanés assez lents de flexion alternative des avant-bras de temps à autre. Réflexes rotuliens faible à gauche, abolis à droite; achilléens non obtenus. Signe de Babinski bilatéral. Réflexe conjonctival conservé, pupilles en myosis très serré. Réflexe photo-moteur abolis. Brachycardie à 44. Bruits du cœur très sourds.

On fait une prise de sang, et sans en attendre le résultat, on pratique une injection intraveineuse de sérum glucosé (20 cc. à 30 %) et une injection intramusculaire de 1/4 mg. d'adrénaline.

Malgré cette thérapeutique, le décès survient deux jours plus tard, après accentuation du coma. La glycémie au moment de l'examen était à 0,20.

Examen nécropsique. — Broncho-pneumonie confluyente au niveau du lobe inférieur gauche. Plage de sclérose étendue au niveau de la moitié inférieure du ventricule gauche. Athéro-sclérose coronarienne.

Pancréas cadavérique.

Hypophyse. — Aplatissement considérable du lobe antérieur, tandis que le lobe postérieur conserve ses dimensions habituelles. Du point de vue histologique, le lobe antérieur présente un grand nombre de cellules éosinophiles dans sa moitié postérieure, tandis que la moitié antérieure en est presque complètement dépourvue, elle n'est constituée pratiquement que par des cellules chromophobes et par quelques éléments basophiles. On note quelques discrètes plages colloïdes au voisinage de la pars intermedia et de petites zones de sclérose. Les capillaires sont distendus et remplis de sang. La pars intermedia est riche en vésicules remplies de colloïde. La pars nervosa ne montre aucune lésion appréciable.

Surrénales. — Très riches en lipides. Hyperspongiosité de la corticale. Médullaire normale.

Tels sont les cas que nous avons relevés dans le service en une durée d'un an et qui ont donné lieu à une vérification anatomique. Nous avons enregistré au moins quatre autres comas hypoglycémiques vérifiés au laboratoire, mais l'examen nécropsique n'a pu être effectué et les hypothèses que l'on peut échafauder à leur sujet n'ont pas une base assez solide.

Nous y joignons le résumé d'une très belle observation publiée tout récemment par ABRAMI et MARCHE.

Il s'agit d'un malade âgé de 61 ans, qui a été admis le 19 octobre 1942 après minuit, dans le service du Professeur ABRAMI, pour un coma; celui-ci s'est constitué en cinq heures, à la suite d'une chute brusque dans la rue.

L'interne de garde trouve un coma complet hypotonique avec conservation des réflexes tendineux. Babinski bilatéral, myosis, respiration à type Cheyne-Stokes, hypothermie ($36^{\circ}5$), bradycardie (58), hypertension surtout minimale (16-13). Les urines ne renferment que des traces d'albumine. La P. L. donne un liquide normal. Dans l'expectative, on administre des tonicardiaques.

Le malade est revu à la 15^e heure du coma. On est tout d'abord frappé par l'état de profonde dénutrition du sujet : amaigrissement (poids 45 kg. 500 pour une taille de 1 m. 75 : il a perdu 25 kgs depuis 18 mois), déshydratation, hypotonie des globes oculaires. On remarque ensuite des contractures d'un type particulier qui n'existaient pas la veille au soir : membres inférieurs raidis en extension, membres supérieurs en demi-flexion et pronation forcée. De plus, abolition des réflexes tendineux ainsi que des crémasteriens et cutanés abdominaux ; persistance du signe de Babinski, bilatéral. Pupilles en myosis, réagissant à la lumière : cornéen conservé. Pas de signes méningés ; aucune paralysie. Il s'agit manifestement d'un coma hypoglycémique chez un dénutri. Après prise de sang (qui montrera une glycémie à 0,32) on fait 40 cc. de sérum glucosé à 30 % I. V. ; dès la fin de l'injection, le malade sort du coma, les contractures disparaissent, les réflexes redeviennent normaux ; on fait alors 50 cc. de sérum glucosé isotonique SC et une injection de coramine.

L'interrogatoire alors possible donne les renseignements attendus sur l'alimentation du malade et les conditions d'apparition de son coma. Il s'agit d'un chômeur qui travaille à son jardin situé à 20 km. de son domicile : il fait le trajet aller et retour à bicyclette. Aucun trouble jusqu'à la veille, à part une polyurie abondante à prédominance nocturne. Après avoir jardiné toute la journée, il est revenu à son domicile avec une lourde charge de légumes. Il est tombé dans le coma au retour de ce voyage.

Son alimentation quotidienne ne comportait à peu près exclusivement que du pain (350 gr.), des pommes de terre (400 à 500 gr.), des légumes frais (400 gr.), parfois des pâtes, jamais de viande (il la donnait à son fils) et moins de 10 gr. de graisse par jour.

Cette ration, quoique énergétiquement suffisante (plus de 1.800 calories), était profondément carencée en protides et en lipides.

Le 20 octobre, le malade est en parfait état; glycémie 0,78, urée 1 gr. 15.

Le 22 octobre : glycémie 0,82, urée 0,40, température normale, T. A. 12-7, pouls à 60. Hypoprotidémie à 63 gr. 30 avec quotient albumineux de 1,19.

Hyperglycémie alimentaire provoquée : au départ 0,84, de demi-heure en demi-heure 0,88, 0,80, 0,92, 0,80, réponse pratiquement nulle.

Le 24 octobre : *Hypoglycémie provoquée à l'insuline* (10 U. d'endopancrine I. V.) au départ, glycémie 0,92; une demi-heure après 0,50; aucun malaise. Quarante minutes plus tard on réinjecte 10 U., qui provoquent au bout de 25 minutes un complexe glycopénique au grand complet (faim intense, asthénie extrême, vertiges, somnolence, refroidissement), alors que la glycémie est à 0,45; à la 55^e minute, le malaise a disparu, mais à la 60^e minute le malade fait brusquement un coma hypoglycémique typique avec une glycémie à 0,33. L'injection I. V. de 25 cc. de sérum glucosé à 30 % fait cesser le coma. Une demi-heure plus tard, le sujet se sent parfaitement bien avec une glycémie à 0,90. Le reste de l'état humoral n'a subi aucune variation pendant le cours de l'épreuve.

Le 29 octobre, le malade sort sur sa demande; il se sent en parfait état, après une transfusion de 150 gr. et une suralimenta-

tion importante. Poids 48 kg. 200, glycémie 0,90. Il ne présente alors aucun œdème.

Le 4 novembre, il revient dans le service gonflé d'œdème, ayant pris en 5 jours 4 kgs. Il ne présente aucun élément du complexe glycopénique. La glycémie est d'ailleurs à 0,90, bradycardie à 60, T. A. 15-9, température 36°8. Polyurie à 2.500 cc.; les urines sont riches en chlorures et urée, normales par ailleurs. Hypoprotidémie à 61 gr. 5 avec quotient albumineux à 1,48, cholestérol 1 gr. 70. Le sang renferme 3.200.000 hématies avec 72 % d'Hb. (V. G. = 1); 4.400 leucocytes de formule normale à part l'éosinophilie à 21 %.

En quelques jours, sous l'influence de repos au lit, du régime de restriction liquidienne et déchloruré, le malade vide ses œdèmes et stabilise son poids à 49 kgs. Il sort sur sa demande; la veille de son départ, la glycémie était à 0,80.

Les auteurs, en raison de l'inefficacité de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée et de l'efficacité du resucrage par voie intraveineuse se rallient à l'hypothèse que les hydrates de carbone sont à peu près complètement inabsorbés au niveau de l'intestin.

Pour notre part, nous serions tenté d'admettre, à la lumière des notions physiologiques que nous avons exposées au début de ce travail, que malgré l'apport alimentaire suffisant de glucides, la glycogénolyse est déficiente, et que le sucre absorbé par l'intestin reste stocké dans le foie (hypothèse rejetée par les auteurs). Il y aurait alors, non pas une insuffisance de l'adrénalino-sécrétion (qui serait d'ailleurs en désaccord avec le chiffre de la tension artérielle), mais une inefficacité de cette sécrétion par un défaut de sensibilisation de ses propres lieux d'action qui résulte de l'insuffisance pituitaire (KEPINOV, 1936).

L'absence d'acido-cétose dont les auteurs tirent argument pour affirmer l'inabsorption des glucides au niveau de la muqueuse intestinale (à la suite de BRAIER, 1931) peut simplement être expliquée par la carence de la pro-

duction d'hormone cétogène antehypophysaire (ANSELMINO et HOFFMANN, 1931).

En dehors de ces considérations pathogéniques, nous sommes parfaitement d'accord pour reconnaître dans l'observation ci-dessus un magnifique cas d'hypoglycémie spontanée réversible sous la dépendance d'une insuffisance hypophysaire temporaire, elle-même en rapport avec une carence protéo-lipidique prolongée.

D'après ces observations, il semble bien que l'on soit en mesure d'individualiser un nouveau syndrome d'hypoglycémie hypophysaire dont la fréquence tient exclusivement à la conjonction de l'âge des sujets et des circonstances particulièrement difficiles qu'ils traversent. Il s'agit là en grande majorité d'indigents qui échouent à l'asile après que de nombreuses privations les aient menés à l'hôpital. Le plus souvent, ils sont dans un triste état de misère physiologique, manquant de 10 à 20 kgs par rapport à leur taille et présentant des signes d'un amaigrissement relativement récent. Leur état de dénutrition retentit à plus ou moins longue échéance sur le fonctionnement de l'hypophyse et entraîne des lésions d'abord reversibles puis plus ou moins rapidement irréversibles, qui peuvent être considérées comme caractéristiques : atrophie extrêmement poussée de la partie glandulaire, absence ou diminution importante des cellules chromophiles, contractant avec l'abondance de la colloïde intermédiaire et même glandulaire, augmentation relative du nombre des cellules chromophobes qui, dans certains cas, sont exclusivement présentes. D'autre part, le pancréas endocrinien est toujours normal et ne peut être incriminé dans la genèse de l'hypoglycémie. Par contre, les modifications de la surrénale sont difficiles à interpréter : l'hypertrophie de la médullaire et l'hyperspongiosité de la corticale s'opposent à l'atrophie des glandes endocrines et particulièrement des surrénales, de la thyroïde et des gonades que l'on constate expérimentalement

chez l'animal hypophysectomisé. Peut-être peut-on envisager qu'en présence d'une déficience hypophysaire devenant de jour en jour plus importante, cette hypertrophie surrénale a pu se développer lentement suivant un processus compensateur ; en effet, autre chose est l'hypophysectomie avec son retentissement immédiat et brutal sur les corrélations hormonales, autre chose est le déficit pituitaire progressif qui semble pouvoir donner lieu au développement de suppléances fonctionnelles.

Quant à la cause de l'hypoglycémie, nous pensons pouvoir l'établir assez facilement. Notons d'abord que d'après les cas ci-dessus le complexe glycopénique peut se démasquer à l'occasion d'une infection intercurrente, d'une défaillance cardiaque ou de toute autre cause déterminant un fléchissement des défenses déjà bien faibles de l'organisme.

Après ce que nous avons vu de la physiologie hypophysaire et ce que nous avons dit des diverses lésions hypophysaires susceptibles d'entraîner un complexe glycopénique; après avoir éliminé de nos recherches l'anorexie mentale qui, si elle n'a avec l'hypophyse aucun rapport direct, se rapproche par contre des états de carence alimentaire prolongée; après avoir comparé l'aspect histologique que nous venons de décrire à celui de la maladie de Simmonds dont on peut le rapprocher sous certains rapports, nous pouvons affirmer que c'est essentiellement l'atrophie hypophysaire avec ses caractères spéciaux qui est responsable de nombre de comas hypoglycémiques enregistrés ces derniers temps avec une assez grande fréquence. En particulier, nous n'avons pas lieu de nous étonner de ce que l'adrénaline s'avère inefficace dans ces cas, si la sécrétion hypophysaire n'est plus suffisante pour sensibiliser ses lieux d'action; le même fait explique l'inefficacité du glucose administré par voie digestive, puisqu'il est d'abord transformé en glycogène.

Faisons encore remarquer que les maladies, de Pierre MARIE et de CUSHING, dues à des adénomes chromophiles,

ne s'accompagnent jamais d'hypoglycémie, mais bien souvent de diabète, alors que le syndrome de Babinski-Frohlich, dû classiquement à un adénome chromophile, s'accompagne souvent d'hypoglycémie ou tout au moins d'une diminution de la tolérance à l'insuline. Or le syndrome que nous étudions se caractérise justement par une diminution des chromophiles avec augmentation corrélatrice des chromophobes, ce qui le rapproche quelque peu du syndrome adiposo-génital du point de vue cyto-logique; et il se trouve justement que dans l'un comme dans l'autre cas il y a tendance à l'hypoglycémie; cette concordance histo-physiologique n'est peut-être qu'une coïncidence mais nous a paru mériter d'être signalée.

Reste à préciser le rôle de la région infundibulo-tubérienne; il serait intéressant en effet de savoir s'il n'y a pas de lésions du plancher du troisième ventricule portant sur les centres neuro-végétatifs glyco-régulateurs, si ces lésions sont primitives à celles de l'hypophyse, secondaires à celle-ci, ou simultanées. Seule une étude de pathologie expérimentale nous permettrait d'émettre une opinion à ce sujet, mais il ne nous a pas été donné de l'entreprendre.

Disons enfin que des comas hypoglycémiques mortels ont été signalés ces deux dernières années par d'autres auteurs. Ils ont surtout été étudiés par GOUNELLE et par son élève BACHET dans une thèse récente. Ces comas surviennent chez des sujets présentant d'importants œdèmes de dénutrition; ils sont précédés d'un amaigrissement qui se manifeste par une chute de poids paradoxale en regard de l'accroissement de l'œdème; ils s'accompagnent dans deux cas rapportés par les auteurs d'une hypoglycémie à 0,36 et 0,38. D'autre part, les mêmes auteurs ont remarqué chez les dénutris œdémateux une modification fréquente de la courbe d'hyperglycémie provoquée, dans le sens de l'écrasement et de l'inversion. L'atrophie de la thyroïde rapportée par eux peut être attribuée elle aussi à une déficience hypophysaire; celle-ci

n'a pu être mise jusqu'ici en évidence, mais des recherches sont en cours à ce sujet. En tout cas, il semble bien qu'une grave déchéance polyendocrinienne accompagne les états avancés de dénutrition, et que l'on puisse incriminer ceux-ci dans le déterminisme des lésions hypophysaires que nous avons rapportées. L'observation d'ABRAMI et MARCHE donne d'ailleurs à penser que les deux syndromes, hypoglycémie et œdème, relèvent d'une cause commune, puisque leur malade fit successivement l'un et l'autre à quelques jours d'intervalle.

En définitive, nous sommes fondé à admettre que les « comas hypoglycémiques avec atrophie hypophysaire » sont la conséquence de cette atrophie hypophysaire; quant à celle-ci, elle nous paraît de toute évidence liée à des phénomènes de nature carentielle, plus particulièrement de carence protéo-lipidique.

La conduite thérapeutique se déduit facilement de ces notions nouvelles. Malheureusement, il ne nous a pas été possible, en raison de sa rareté et de son prix élevé, d'essayer l'opothérapie antehypophysaire dans ces hypoglycémies; nous nous bornerons donc à exprimer cette idée, avec l'espoir que des expérimentateurs plus favorisés pourront plus tard la faire entrer dans le domaine pratique et éclaircir ainsi le sombre pronostic des hypoglycémies spontanées avec atrophie hypophysaire.

CONCLUSIONS

I. — Les acquisitions récentes de la physiologie et de la pathologie expérimentale nous permettent d'envisager la possibilité d'une importante participation de l'antehypophyse dans la régulation de l'équilibre glucidique. Plus particulièrement, une affection hypophysaire quelconque peut jouer un grand rôle dans le déterminisme du complexe glycopénique spontané — en dehors de causes intrinsèquement d'ordre pancréatique; elle peut agir soit par exagération de la sécrétion d'hormone pancréatotrope (ANSELMINO et HOFFMANN), soit par insuffisance de la sécrétion d'hormone diabétogène (HOUSSAY, KEPINOV).

II. — Le complexe glycopénique est essentiellement multiforme dans ses manifestations cliniques, lorsque toutefois il n'est pas latent; cependant, les groupements symptomatiques particuliers et leur évolution identique sont suffisamment caractéristiques pour déterminer le clinicien à recourir au dosage de la glycémie.

III. — Parmi les hypoglycémies spontanées, c'est-à-dire survenant en dehors de toute intervention thérapeutique, les « hypoglycémies spontanées hypophysaires » méritent une place à part, non pas tant par leur symptomatologie, similaire des autres formes cliniques d'hypoglycémie, que par leur évolution : dans la plupart des cas décrits (hormis les dyspituitarismes frustes) celle-ci est en effet irréductiblement fatale à plus ou moins longue échéance en l'absence de thérapeutique.

IV. — Les « hypoglycémies spontanées hypophysaires » relèvent de causes multiples; elles peuvent être fonctionnelles ou organiques, celles-ci pouvant elles-mêmes résulter d'une néoformation endogène ou d'une destruction plus ou moins complète de la glande.

V. — En étudiant les hypoglycémies hypophysaires dont les causes sont d'ordre destructif, nous avons insisté sur certaines atrophies hypophysaires avec coma hypoglycémique; les quelques études anatomo-cliniques que nous présentons nous permettent d'affirmer qu'un état de dénutrition accentuée peut entraîner des lésions irréversibles de l'hypophyse. Celles-ci sont caractérisées surtout par une atrophie manifeste du lobe glandulaire avec diminution marquée ou absence des cellules chromophiles, et abondance de la colloïde intermédiaire et même glandulaire. Ces lésions sont la cause d'une hypoglycémie d'abord latente puis cliniquement décelable; cette hypoglycémie, évoluant pour son propre compte, ne fait qu'aggraver le pronostic déjà bien sombre du syndrome décrit.

VI. — Du point de vue thérapeutique, on peut envisager dans un proche avenir la possibilité d'enregistrer quelques succès en adjoignant à la médication classique (glucose et adrénaline) l'opothérapie hypophysaire antérieure.

Vu,
Le Doyen :
BAUDOUIN.

Vu,
Le Président de Thèse :
GUILLAIN.

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI et MARCUE. — Un cas de coma hypoglycémique spontané par dénutrition. Rôle de l'hypophyse. Semaine des Hôpitaux, mai 1943.
- ALVAREZ. — Hypoglycémie spontanée chronique. Ann. Int. Méd., 5, 31-35, 1936.
- ANSELMINO et HOFFMANN. — Über einen hypophysaren regulationsmechanismus im Kohlehydratstoffwechsel und seine störung beim diabetes mellitus. Klin. Woch., 1934, 11, 1.048-1.052.
- Endokr., juin 1936, s. 5, pp. 289-292.
 - Klin. Woch., 28 nov. 1936, n° 48, p. 1.750-51.
 - Die wirkstoffe des hypophysenworderlappens. In Handbuch der Exper. Pharmak. Ergänzungswerk. Neuter Band (Berlin J. Springer, 1941).
- ADLER. — L'hypoglycémie au service militaire. Wein Medizin. Woch. t. 69, n° 45, 11 nov. 1939, pp. 1.163-64.
- BACHET. — Troubles de la dénutrition dans un asile. Thèse, Paris, 1943.
- BÉNARD. — Problèmes actuels de biologie et de pathologie expérimentale, Masson, 1939.
- BICKEL. — Le diagnostic étiologique et le traitement de l'hypoglycémie spontanée. Arch. des Mal. de l'App. Digestif et de la nutrition. T. 29, n° 9, p. 951-976, 1940.
- BRAIER. — C. R. Soc. Biol. T. 107, p. 1.195-98 (1931). (Cité par ABRAMI et MARCHE.)

- BURKARD et KAYSER. — Actualités Scient. et Indus., n° 625 (1938).
Edit. Hermann.
- CHABANIER. — Hypophysectomie dans un cas de diabète sévère. P.
M., T. XLIV, p. 986, juin 1936.
- CHAIKOFF, HOLTON, REICHERT. — The glycogen content of liver and
muscle in completed hypophysectomised dogs. Am. Journ.
of Physiol., 1936, p. 468-472.
- CORTEEL. — Cachexie hypophysaire : diagnostic et thérapeutique.
Thèse Paris, 1939.
- CURSCHMANN. — Lehrbuch der Differentialdiagnose, 8 Aufl. Berlin.
Edit. J. Springer, 1934.
- CUSHING. — Le corps pituitaire et ses désordres. Edit. Lippincot
and C°, London, 1912.
- DE GENNES, DELARUE et ROGE. — Maladie de Simmonds. Bull. Soc.
Méd. des Hôp., 16 mars 1936, p. 387.
- DE MARTEL et GUILLAUME. — Tumeurs de la région sellaire. Revue
Neurol., fév. 1931, p. 178.
- DUBOIS. — Contribution à l'étude de l'anorexie mentale. Thèse Pa-
ris, 1939.
- EISCHBACH. — Observation sur l'hypoglycémie spontanée et l'hypo-
génitalisme chez l'enfant. Klin. Woch. 12; fév. 1938, n° 7,
p. 241.
- FISHER, RUSSEL et CORI. — Glycogen disappearance and carbohy-
drate oxydation in hypophysectomised cats. Journ. of Biol.
Chem., T. 115, p. 627 (1936).
- FOLEY, SNELL et CRAIG. — Anterior pituitary tumor associated
with cachexia hypoglycemia and duodenal ulcer. Amer.
Journ. of Med. Sc. (juil. 1939).
- GALICHÈRE. — Etude documentaire et critique sur l'hypophyse an-
térieure. Thèse Paris, 1939.
- GIAUNI. — Hypoglycémie hypophysaire. Clin. Med. Ital., n° 66,
p. 599-631 (1935).

- GOUGEROT et PEYRE. — Hypoépinéphrie et dysinsulinisme. Soc. de Biol., 14 nov. 1925.
- GOUNELLE, MARCHE, BACHET et DIGO. — Comas mortels avec hypoglycémie au cours des œdèmes de dénutrition. Bull. Acad. de Méd. Séances du 27 oct., 3 et 10 nov. 1942.
- GOUNELLE, MARCHE et BACHET. — Cr. Soc. de Biol., 14 nov. 1942.
- GUILLAIN et DECOURT. — Infantilisme hypophysaire avec syndrome adiposo génital par tumeur de la poche de Rathke. Soc. Méd. des Hôp., 28 juin 1929, p. 918.
- HOUSSAY. — The hypophysis and metabolism. New England Journ. Med. T. 214, p. 961, mai 1936.
- KEPINOV. — Rôle du pancréas, de l'hypophyse et des surrénales dans la genèse de l'hyperglycémie du diabète pancréatique expérimental, P. Méd., n° 85, 21 oct. 1936, p. 165.
- KOTTE et VANDERHAEGE. — Houssay phenomenon in man; report of case of diabetes mellitus, infarct of anterior lobe of pituitary body and terminal hypoglycemia. Journ. Amer. Med. Assoc. T. 114, p. 950-953, mars 1940.
- KYLIN. — Weitere fälle mit symptommenbild der Simmondschen krankheit. Lakatidn, p. 905-907, 934-948 (1933).
- LERMITTE et SIGWALD. — Le coma hypoglycémique spontané : étude anatomo-clinique. Bull. Acad. de Méd., 21 juillet 1942, p. 384.
- LEICHTWITZ (A.). — L'hypophyse. Encyclopédie Médico-Chir. (Glandes Endocrines, n° 10.023).
- LUCKE. — Maligneur hypophysaire et insuline. Klin. Woch., n° 48, 26 nov. 1932. (In P. M., 15 fév. 1933, p. 35.)
- MAC GOVERN. — Epileptiforme anfälle und hyperinsulinismus. Endokrinol. 16, pp. 293-295 (1932).
- MARX. — Die spontanhypoglycamie. Deut. Med. Woch., 1936. T. I, p. 843-846.
- MARX et LAUBENTHAL. — Über einen fall vom dammerzustand bei spontanhypoglycamie nach hirentrauma. Nervenarzt 4, p. 592-598 (1931).

- MAY et ROBERT. — La cachexie hypophysaire. *Ann. de Méd.*, nov. 1935.
- MEYTHALER. — Über spontanhypoglycamien. In *Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde*. T. 54, 1938.
- MINET. — Hypoglycémie spontanée d'origine hépatique. *Progrès Méd.*, n° 22, 28 mai 1938, p. 781.
- PAGNIEZ. — Anorexie mentale; relation avec les maladies de l'hypophyse et en particulier avec la maladie de Simmonds. *P. M.*, n° 47, p. 668-670, 3 mai 1939.
- PAINGAULT. — Anorexie mentale et cachexie hypophysaire. Thèse Paris, 1937.
- PORGES. — Sur l'hypoglycémie dans la maladie d'Addison et chez les chiens décapsulés. *Ztschr. f. Klin. Med.* (1909). T. 69, p. 341.
- POROT. — Hypoglycémie hypophysaire dans un cas d'infantilisme avec anorexie et cachexie. *Compte rendu du Congrès Fr. de Méd.*, 1935, 134-135.
- PRIBRAM. — Glycopénie chronique. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, juin 1928. T. 90, 25.
- RATHERY. — Hypoglycémie au cours d'une hémorragie méningée sous-arachnoïdienne. *Bull. Soc. des Hôp.* III, 47, 1978-1982 (1931).
- ROBERT. — La cachexie hypophysaire et le problème de ses parentés morbides. Thèse Paris, 1936.
- ROUSSY et MOSINGER. — L'hypophyse. In *Traité de Physiologie normale et Pathologique*. T. IV, 2^e édition (Masson).
- SAINTON, SIMONNET et BROUHA. — Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale. Paris, Masson, 1942.
- SENDRAIL et PLANQUES. — Les états hypoglycémiques. *Gaz. des Hôp.*, 2 oct. et 27 oct. 1927, p. 1.105-1.137.
- SENDRAIL. — La tolérance à l'insuline dans les états hypophyso-tubériens. *Soc. Méd. des Hôp.*, 11 oct. 1929, p. 1.165.
- Action du travail musculaire sur la sensibilité à l'insuline. *Soc. de Biol.* T. CX, p. 1.190, 23 juil. 1932.

SIGWALD. — L'hypoglycémie. Paris (Doin, 1932).

SNAPPER et VAN CREFELD. — Un cas d'hypoglycémie avec acétonurie chez l'enfant. Bull. Soc. Méd. des Hôp., 20 juil. 1928, p. 1315.

STEINITZ et THAU. — A propos de la cachexie hypophysaire. Therapie der Gegenwart, juil. 1932, p. 296.

STENSTROM. — Spontane hypoglycämische reaktion bei stillender frau. Dtsch. Arch. Klin. Med., 153, p. 181-189 (1936).

— Die spontane hypoglycamie und ihre pathogenese. Acta Path. Scand., 16, p. 484, 1933.

THEVENARD. — Analyse in Revue Neurol., n° 6, juin 1931, p. 192.

WILDER. — Ein neues hypophysäres krankheitshild : die hypophysäre spontanhypoglycamie. Deut. Ztsch. f. Nervenheilkunde. T. 112, pp. 192-250 (mars 1930).

WOMACK et COLE. — La thyroïde dans l'hypoglycémie. Ann. of Surgery v. 105, n° 3, mars 1937, p. 370.

ZISKIND. — Hyperinsulinismus. Arch. Inter. Med., 52, p. 76-85 (1935).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.	13
CHAPITRE I. — <i>Rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des glucides</i>	17
CHAPITRE II. — <i>L'hypoglycémie en clinique</i>	25
CHAPITRE III. — <i>Les hypoglycémies spontanées de cause extra hypophysaire</i>	35
CHAPITRE IV. — <i>Les hypoglycémies spontanées hypophysaires. Historique</i>	43
I. Hypoglycémies hypophysaires fonctionnelles ...	46
II. Hypoglycémies dues à une néoformation hypophysaire	52
III. Hypoglycémies résultant d'une destruction hypophysaire	55
1° Tumeurs sellaires	55
2° Lésions vasculaires de l'hypophyse	58
3° Atrophie hypophysaire (SIMMONDS).....	59
4° Atrophie hypophysaire avec coma hypoglycémique spontané	63
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE	83

